

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

CLAUDE KORDON

1^{re} THÈSE : RECHERCHES SUR LE CONTRÔLE HYPOTHALAMIQUE DES FONCTIONS GONADOTROPES FEMELLES DU RAT.

2^e THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 mars 1966, devant la Commission d'Examen

MM. JOST *Président*
BUSER } *Examineurs*
BENOIT }

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549020_0019

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

CLAUDE KORDON



1^{re} THÈSE : RECHERCHES SUR LE CONTRÔLE HYPOTHALAMIQUE DES FONCTIONS GONADOTROPES FEMELLES DU RAT.

2^e THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 mars 1966, devant la Commission d'Examen

MM. JOST *Président*

BUSER
BENOIT } *Examineurs*

1966

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Doyen..... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

ENANT	T Anatomie et histologie comparée	ZAMANSKY	T Mathématiques générales
ASSE	T Evolution des êtres organisés	LENNUIER	T Physique M.G.P.
ÉVOST	T Chimie organique	ROUTHIER	T Géologie appliquée
JART	T Minéralogie et cristallographie	M ^{me} TONNELAT	T Physique théorique
ISSIER	T Zoologie	DIXMIER	T Mathématiques M.P.C.
GER	T Physique quantique et relativité	SOUCHAY	T Chimie générale
NNIER	T Physiologie générale	AIGRAIN	T Electrotechnique
TEAU	T Paléontologie	BRUSSET	T Chimie systématique
CARD	T Physique E.N.S.	M. LÉVY	T Physique théorique des hautes éner-
RTAN	T Mathématiques E.N.S.		gies
FFITTE	T Chimie générale	M ^{me} CHAIX	T Chimie biologique
.....	T Géométrie supérieure	M ^{me} HUREL-PY	T Biologie végétale P.C.B.
ULOMB	T Physique du globe	PANNETIER	T Chimie générale
e COUSIN	T Biologie animale S.P.C.N.	BRUN	T Mécanique des fluides I
RÉTIEN	T Chimie générale	M ^{me} DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation)
COQUET	T Zoologie	M ^{me} LELONG	T Mathématiques II E.N.S.
DTLER	T Physique E.N.S.	BELLAIR	T Géologie S.P.C.N.
HRUSSI	T Génétique	COTTE	T Physique électricité
UTHERET	T Biologie végétale P.C.B.	DUBOIS J.-E.	T Chimie organique
CAS R.	T Recherches physiques	LAMOTTE	T Zoologie E.N.S.
OMAS A.	T Biologie cellulaire	OLMER	T Energétique générale
RAND	T Physique enseignement	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
LEILLET	T Physique P.C.B.	BARCHEWITZ	T Chimie physique
RTIER	T Mécanique expérimentale des fluides	BROSSEL	T Physique atomique
ACH	T Zoologie	BUSER	T Physiologie comparée
ENEY	T Météorologie et dynamique atmosph.	CAMUS	T Physiologie végétale
LLIEN	T Embryologie	CURIEN	T Minéralogie et cristallographie
HHORN	T Botanique	M ^{me} CHARNIAUX-	
CUGNAC	T Biologie végétale S.P.C.N.	COTTONT	T Evolution des êtres organisés
e CAUCHOIS	T Chimie physique	POSSOMPES	T Zoologie
ELLIER	T Physique du globe	PULLMANN	T Chimie quantique
NCIN	T Mécanique générale	TEILLAC	T Physique nucléaire et radioactivité
BREIL	T Arithmétique et théorie des nombres	VILLE	T Econométrie
ELET	T Chimie organique	WILLEMART	T Chimie P.C.B.
GNIARD	T Géophysique appliquée	FREYMANN	T Recherches physiques
AMPETIER	T Chimie macromoléculaire	ROLLET	T Chimie minérale
VILLIER	T Micropaléontologie	M ^{lle} JOSIEN	T Chimie S.P.C.N.
NG	T Géologie	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des
ILLAT	T Microscopie et diffract. électronique		groupes
EMANN	T Chimie organique et structurale	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides
SSY	T Physique de l'atmosphère	LUCAS G.	T Géologie
STOUCHES	T Théorie physique	ALLARD	T Chimie physique
IEL	T Chimie générale	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales
CART	T Minéralogie et cristallographie	BRICARD	T Météorologie
P. MATHIEU	T Physique optique	M ^{me} ALBE-FESSARD	T Psycho-physiologie
UTEAUX	T Cytologie	M. JULIA	T Etude des molécules naturelles com-
OQUET	T Théorie des fonctions et topologie		plexes
LDMANN	T Biologie végétale marine	MAGAT	T Physico-chimie des rayonnements
ST	T Physiologie comparée	M ^{lle} QUINTIN	T Electrochimie
RTET	T Calcul des probabilités et physique	MONOD	T Chimie du métabolisme
	mathématiques	DE POSSEL	T Analyse numérique
HWARTZ	T Calcul différentiel et intégral	CHARLOT	T Chimie analytique
OUARD	T Physiologie végétale	CHATELET	T Chimie P.C.B.
LAVARD	T Aviation (technique aéronautique)	MATTLER	T Physique S.P.C.N.
ELOT	T Analyse supérieure	BOUSSIÈRES	T Radiochimie
RMANT	T Synthèse organique	M ^{me} COUTURE	T Thermodynamique et mécanique phys.
NARD	T Chimie minérale	FRANC	T Biologie animale P.C.B.
GUÉ	T Statistique	SCHNELL	T Botanique tropicale
ULAIRAC	T Psychophysiologie	STOLKOWSKI	T Physiologie générale
RICH	T Physiologie végétale appliquée	ACHER	T Chimie biologique
RRMANN	T Théories chimiques	BAUDOIN	T Biologie animale P.C.B.
ADEFAUD	T Botanique	BEAUMONT	T Biologie animale S.P.C.N.
e Le BRETON	T Physiologie de la nutrition	BLAMONT	T Géophysique ionosphère
LONG	T Application de l'analyse à la géomé-	BOUREAU	T Botanique
	trie	CURIE D.	T Physique M.G.P.
VILLERS	T Anatomie et histologie comparées	DURAND-DELGA	T Géologie
RESMANN	T Topologie algébrique	HELLER	T Physiologie végétale
ANÇON	T Physique S.P.C.N.	TORTRAT	T Calcul des probabilités
ANGEAUD	T Géographie physique, géologie dyna-	CAILLEUX	T Géologie S.P.C.N.
	mique	MAGNAN	T Physique électricité
DEMENT	T Mathématiques M.G.P.	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire
SOT	T Technique mathématique de la physi-	M ^{lle} FOURCROY	T Biologie végétale S.P.C.N.
	que	M ^{me} CHOQUET-	
CH	T Géologie	BRUHAT	T Mécanique analytique et méc. céleste
HATZMANN	T Astrophysique	M ^{lle} VEIL	T Physiologie générale
RMIER	T Géologie générale	LWOFF	T Microbiologie

STRUNCK	T	Mécanique physique et expérimentale
BANNES	T	Mécanique générale
RE		Géographie physique et géologie dynamique
MOLET		Mécanique des fluides
CLOUE	T	Physique de l'exosphère
UILLON		Biologie animale P.C.B.
IVIER		Anthropologie
MUEL	T	Mathématiques (E.N.S. Jeunes filles)
RY	T	Mécanique céleste
LES		Physique S.P.C.N.
AT	T	Thermodynamique
BOIN	T	Géologie
° BENOIT-		
GUEULT	T	Physique nucléaire et radioactivité
UGIS		Biologie marine Villefranche-sur-Mer
UHAT	T	Mathématique M.P.C.
HEUVELS	T	Mathématique propédeutique
RON	T	Géologie S.P.C.N.
° GANS	T	Génétique
NÈVES		Biologie végétale P.C.B.
ILBERT		Physique C.U.S. Orléans
PE	T	Pétrographie
LLANDE	T	Biologie générale
INS	T	Analyse numérique
ITTE	T	Chimie organique
OLAS		Géologie appliquée
WIGEL		Biologie générale
WIER		Pétrographie
SEAU	T	Mécanique théorique des fluides
UBINE		Electronique
BER	T	Chimie P.C.B.
BERSFELD	T	Electronique
ON	T	Théories physiques
RVÉ	T	Mathématiques
° PECKER-WIMELT		Astrophysique
SKANSKI		Physique M.P.C.
° CORRE	T	Electricité
TAF	T	Physique nucléaire et radioactivité
HALIER		Biologie animale P.C.B.
RAUD		Physiologie cellulaire
RS		Géologie structurale et appliquée
MEFORT	T	Botanique (Agrégation)
CHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
AQUIÈRE		Electronique
NOUS	T	Physique théorique
TIBOUET		Chimie (C.S.U. Orléans)
LLIAVIN	T	Mathématiques propédeutique
UDEMAR		Chimie propédeutique

BROUSSE	T	Mécanique théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Mathématiques M.P.C.
MOREL P.		Physique M.P.C.
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie M.P.C.
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique C.P.E.M.
RIO		Chimie C.P.E.M.
JAUZEIN		Géologie E.N.S.
PRÉVOST G.		Biologie C.P.E.M.
FAVARD P.		Biologie C.P.E.M.
M ^{lle} FICINI		Chimie C.P.E.M.
LEQUEUX		Astronomie
COHEN-TANNOUDJI..		Physique atomique
TAVERNIER		Physique C.P.E.M.
DURAND M.		Biologie animale S.P.C.N.
PASCAUD		Physiologie
M ^{me} PETIT		Biologie animale C.P.E.N.
CAGNAC		Physique (Agrégation)
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire
RIGAUDY		Chimie S.P.C.N.
SIGWALT		Chimie S.P.C.N.
FOURNET		Electricité générale
COLLONGUES		Chimie C.P.E.N.
DUBERT		Biochimie
MOREL F.		Physiologie comparée
TALBOT		Génétique chimique
M ^{me} NOUGARÈDE ..		Botanique
FRANÇOIS		Zoologie
IVANOFF		Océanographie physique
CADIOT		Chimie organique
BARUCH		Physique propédeutique
NOZIÈRES		Physique générale
BOK		Physique propédeutique
SLONIMSKI		Génétique
KRASNER	T	Mathématiques
BENZECRI	T	Statistiques
VINH MAU		Physique M.G.P.
DUQUESNES		Physique C.P.E.M.
SCHUTZENBERGER ..		Programmation
TRÉMILLON		Chimie M.P.C.
FAYARD		Chimie M.P.C.
BUVET		Chimie C.P.E.M.
AUTHIER		Physique M.P.C.
PICINBONO	T	Physique C.P.E.M.
BONNEFILLE		Electrotechnique
M ^{me} PUISEUX-DAO..		Biologie végétale

Secrétaire Général..... R. POULAIN

FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

Doyen..... J. BERGERARD

PROFESSEURS

NGENOT G.	T	Biologie végétale
QUINOT P.	T	Optique
INIER A.	T	Electricité et physique des solides
IVET P.	T	Electronique
ANC-LAPIERRE A..	T	Accélérateur linéaire
ÉRITIER P.	T	Génétique des virus
MÉE G.	T	Ecologie végétale
OYSE A.	T	Physiologie végétale
DE M.	T	Chimie thermodynamique
NY J.	T	Mathématiques
VIÈRE A.	T	Géologie générale et sédimentologie
CHEL A.	T	Chimie minérale
Y R.	T	Anatomie comparée
ANGE H.	T	Mathématiques
APELLE J.	T	Physique expérimentale
COMBE P.	T	Métallurgie
NOIT P.	T	Physiologie générale
INOCHET J.	T	Biologie végétale S.P.C.N.
RON A.	T	Mathématiques
ZERAN R.	T	Botanique approfondie
STAING R.	T	Thermodynamique
LENBERGER F. ...	T	Géologie structurale
LEDERER E.	T	Chimie biologique
RIZET J.	T	Génétique
LENDER T.	T	Biologie animale S.P.C.N.
POITOU G.	T	Mathématiques
FRÉON P.	T	Chimie organique
TONNELAT	T	Biologie physico-chimique
BRUNN Jan	T	Géologie historique
JEAN M.	T	Physique nucléaire
BERGERARD J.	T	Zoologie
ROGER J.	T	Paléontologie
LEFORT M.	T	Chimie nucléaire
LAGARRIGUE A. ...	T	Physique des hautes énergies
JULLIEN J.	T	Chimie structurale organique
ARNULF A.	T	Optique
ROUALT M.	T	Diffraction électronique
MARÉCHAL A.	T	Optique théorique et appliquée
MAZET R.	T	Mécanique générale
DAVID Serge	T	Chimie (Agrégation)
GUÉRIN H.	T	Chimie des gaz et des combustibles
LESIEUR L.	T	Mathématiques M.P.C. et algèbre
KOURGANOFF	T	Astronomie
ARNOULT P.	T	Physique électronique

IANE J.-P.T	Mathématiques	CLAUSER H.	Chimie biologique
CHARD J.T	Physique propédeutique	JANCOVICI B.	Physique atomique
ROIZENT	Physique C.P.E.M.	LURCAT J.	Physique propédeutique
STEIN F.T	Electronique	LE BERRE J.	Entomologie
GRANGE B.T	Mathématiques	LAVOREL J.	Biophysique
ABEUF E.T	Physiologie animale	PERIO P.	Physique propédeutique
EDEL J.T	Physique des solides	FETIZON M.	Stéréochimie
VAUGEON J.T	Cryptogamie	CHEMLA M.	Chimie des isotopes
ER P.T	Physique théorique et atomique	MAZIÈRES C.	Chimie S.P.C.N.
MMANN P.T	Accélérateur linéaire	VILKAS M.	Chimie C.P.E.M.
BBAL R.T	Physique propédeutique	BLANDIN A.	Physique des solides
MCROIX J.-M.T	Physique des plasmas	BRUN G.	Génétique
EF J.T	Mathématiques	MERCOUROFF	Physique agrégation
SPAGNAT B.T	Physique théorique	ANDRÉ J.	Microscopie électronique
AEFFER P.T	Microbiologie	CHEVALLIER F.	Physiologie animale
GENNES P.T	Physique des solides	M ^{lle} MARCOU	Biologie cellulaire C.P.E.M.
MARTY N.	Physique propédeutique	BOURDU R.	Physiologie végétale
RDIN M.	Physique théorique	BERKALOFF A.	Biologie animale C.P.E.M.
EZ-Y-JORRA	Physique propédeutique	M ^{lle} LEFORT M.	Biologie cellulaire C.P.E.M.
ENFLOT E.	Biologie végétale S.P.C.N.	M ^{me} LAMBERT	Physique C.P.E.M.
U M.	Physique nucléaire	BIZOT J.-C.	Physique M.P.C.
USSE R.	Géologie S.P.C.N.	GUIRAUD J.-P.	Mécanique
RET C.	Physiologie végétale	LABOUESSE B.	Chimie S.P.C.N.

Secrétaire Général..... M. MÉNARD

AVANT-PROPOS

Je voudrais que mon Maître, le Professeur Jacques BENOIT, Officier de la Légion d'Honneur, Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Professeur au Collège de France, trouve ici le témoignage de ma vive et fidèle gratitude. Je lui dois d'avoir pu mener à bien les recherches qui font l'objet du présent travail ; Initiateur de la Neuroendocrinologie en France et l'un des fondateurs mondiaux de cette discipline nouvelle, il guide mes travaux depuis dix années et ne m'a jamais ménagé ses conseils ni son appui.

Je suis profondément reconnaissant envers le Professeur Alfred JOST, Chevalier de la Légion d'Honneur, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris, qui, en me faisant l'honneur de présider mon Jury, m'a aidé par de précieux conseils à mettre mes expériences en valeur et à rendre plus clair l'exposé synthétique de mon travail.

Je voudrais également faire part de ma sincère gratitude au Professeur Pierre BUSER, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris, qui m'a fréquemment accueilli dans son laboratoire où il m'a initié aux concepts et aux techniques de la Neurophysiologie. Je le remercie vivement d'avoir bien voulu accepter de prendre part à mon Jury.

Je suis particulièrement heureux de pouvoir au seuil de cet exposé, témoigner ma reconnaissance au Professeur Kitty PONSE, Professeur à la Faculté des Sciences de Genève, dont l'esprit et l'enseignement remarquables ont su orienter mon intérêt vers le contrôle supérieur des fonctions endocrines, ainsi qu'au Professeur Max-Fernand JAYLE, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, qui a bien voulu compléter ma formation endocrinologique dans son laboratoire.

Je suis très redevable envers tous ceux qui ont collaboré avec moi, en particulier Madame Eliane PATTOU, qui ne m'a jamais

refusé une assistance hautement qualifiée à tous les stades de ce travail, Madame Monique GORDE, Mesdemoiselles Anne-Marie CULLIN et Simone BAYON, Messieurs Michel BERTHOUMIEUX et Maurice HUBERT dont l'aide m'a été précieuse pour la publication et l'iconographie de cet ouvrage, ainsi qu'envers mes amis - et surtout le Professeur Ivan ASSENMACHER - dont les encouragements et les critiques m'ont souvent été nécessaires.

Je tiens enfin à remercier chaleureusement Monsieur Jacques FRANÇOIS DE MEURS de l'amical et précieux concours qu'il m'a apporté pour l'impression de cette Thèse.

SOMMAIRE

Introduction	3
Chapitre premier : Etude expérimentale de l'hypothalamus dans les fonctions gonadotropes : Effet des lésions hypothalamiques	9
I. HISTORIQUE	9
<i>Lésion de l'hypothalamus antérieur ou préoptique</i>	
<i>Lésions de l'hypothalamus moyen ou tuber</i>	
<i>Lésion de l'hypothalamus postérieur ou mamillaire</i>	
II. MATERIEL ET METHODES	13
<i>Sélection des animaux</i>	
<i>Localisation des lésions</i>	
<i>Coagulation</i>	
<i>Volume et forme des lésions</i>	
<i>Examen postopératoire</i>	
<i>Analyse statistique des résultats</i>	
III. RESULTATS	17
1. Lésion de l'hypothalamus antérieur ou préoptique	21
<i>Délai d'instauration de l'oestrus permanent</i>	
<i>Effet des lésions sur d'autres organes endocrines</i>	
<i>Conclusions</i>	
2. Lésions de l'hypothalamus moyen ou tuber	27
a. <i>Lésion de la région ventromédiane antérieure</i>	
b. <i>Lésion du noyau arqué</i>	
c. <i>Lésion de l'éminence médiane</i>	
d. <i>Conclusions</i>	
3. Lésion de l'hypothalamus postérieur ou mamillaire	32
<i>Effet des lésions sur d'autres organes endocrines</i>	
<i>Conclusions</i>	
4. <i>Dosage des hormones gonadotropes hypophysaires.</i>	35
IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS	39

Chapitre II : Etude expérimentale complémentaire du rôle de l'hypothalamus dans le contrôle des fonctions gonadotropes : effet de la stimulation électrique.	44
I. INTRODUCTION HISTORIQUE	44
II. MATERIEL ET METHODES	45
<i>Expériences aiguës</i>	
<i>Expériences chroniques</i>	
III. RESULTATS	48
<i>Effet du traitement précoce par la testostérone</i>	
<i>Effet de la stimulation hypothalamique aiguë</i>	
<i>Effet des prétraitements</i>	
<i>Effet de la stimulation chronique de l'hypothalamus</i>	
IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS	59
Chapitre III : Etude de la sensibilité ovarienne et de l'activité du corps jaune après lésions hypothalamiques. 62	
I. REACTIVITE DE L'OVAIRE DES ANIMAUX EN OESTRUS PERMANENT PAR LESION A L'HORMONE DE LUTEINISATION ...	62
1. MATERIEL ET METHODES	62
2. RESULTATS	63
<i>Injection de LH</i>	
<i>Prétraitement par la progestérone</i>	
<i>Prétraitement par la gonadotrophine sérique</i>	
3. DISCUSSION	65
II. EVOLUTION DE LA FONCTION LUTEOTROPE APRES LESIONS HYPOTHALAMIQUES: MISE EN EVIDENCE PAR LA TECHNIQUE DU DECIDUOME TRAUMATIQUE	67
1. MATERIEL ET METHODES	68
2. RESULTATS	68
<i>Période du dioestrus postopératoire</i>	
<i>Période de dioestrus consécutive à l'injection de LH</i>	
<i>Dioestrus spontané des animaux à lésion ventromédiane</i>	
<i>Dioestrus provoqué par la stimulation électrique répétée de l'hypothalamus antéromédian</i>	
3. DISCUSSION	70

Chapitre IV : Effet de doubles lésions de l'hypothalamus ..	72
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES	72
II. RÉSULTATS	73
III. DISCUSSION	76
Chapitre V : Discussion générale et conclusions	81
<i>Examen critique des techniques utilisées</i>	
<i>Nature des centres hypothalamiques impliqués dans</i>	
<i>les régulations gonadotropes</i>	
<i>Régulation hypothalamique de la sécrétion de FSH</i>	
<i>et de LH</i>	
<i>Régulation de la sécrétion de prolactine</i>	
<i>Facilitation de la réponse ovarienne à LH par la</i>	
<i>Progestérone</i>	
<i>Déterminisme du cycle oestrien et de ses dysfonc-</i>	
<i>tions expérimentales</i>	
<i>Conclusion</i>	
Résumé	99
Bibliographie	103
Planches	124

INTRODUCTION

Le rôle déterminant joué par l'hypothalamus dans le contrôle des fonctions de l'adénohypophyse, que de très anciennes observations cliniques permettaient déjà de suspecter, ne peut actuellement être mis en doute par personne. Ce rôle comporte plusieurs types d'actions différentes. D'abord, l'hypothalamus renferme les centres effecteurs des servomécanismes chargés du maintien de l'homéostasie, tant en ce qui concerne les sécrétions endocrines que, plus généralement la plupart des autres fonctions végétatives (Le Gros Clark et coll., 1938 ; Hess, 1947 ; Gellhorn, 1957). Ensuite, il coordonne certaines fonctions périodiques et singulièrement les fonctions gonadotropes, selon des rythmes spécifiques décelables au moins chez certaines espèces. Enfin, il module les seuils de réponse des servomécanismes qu'il dirige en fonction d'informations sensorielles et parfois somesthésiques : cette modulation comporte elle-même deux aspects : a) l'altération des équilibres sécrétoires de base pour répondre à des modifications imprévisibles du milieu extérieur, auxquelles l'organisme doit s'adapter ; comme principaux exemples de telles adaptations, nous pouvons citer la réponse de la fonction thyroïdienne à l'abaissement de la température ambiante (Brolin, 1945 ; Brown-Grant, 1957), ou la réponse corticotrope à des agressions non spécifiques (De Groot et Harris, 1950) ; b) la synchronisation des fonctions périodiques avec des modifications cycliques du milieu ambiant. Le meilleur exemple de ce type d'activité est donné par l'adaptation des rythmes internes aux cycles saisonniers et nycthéméraux ; on sait maintenant que les mécanismes qui permettent de mettre et de maintenir à "l'heure locale" les cycles sécrétoires fonctionnent essentiellement à base d'informations lumineuses (Marshall, 1936 ; Benoit, 1937 ; Everett et Sawyer, 1950).

Les preuves de l'intervention de l'hypothalamus dans le contrôle des fonctions adénohypophysaires sont très nombreuses. Les arguments les plus démonstratifs ont été fournis par les expériences de déconnection de l'hypophyse. La section des veines portes hypothalamo-hypophysaires, qui assurent la transmission des "ordres" hypothalamiques par voie neuro-humorale (Harris, 1955; Assenmacher, 1958; Nikitovitch-Winer et Everett, 1957), supprime l'élaboration de presque toutes les hormones préhypophysaires, alors que la régénération des veines portes la rétablit (Harris et Jacobsohn, 1950, 1952; Nikitovitch-Winer et Everett, 1958, 1959). La destruction de l'éminence médiane (Bogdanove et coll. 1955; Bogdanove, 1957; Cook, 1959; D'Angelo, 1959; Flerko et Bardos, 1959; Taleisnik et McCann, 1961, chez le Rat; Assenmacher, 1959, chez l'Oiseau), dont sont issues les veines portes, de même que la greffe ectopique de l'hypophyse (Greep, 1936; Greep et Barnett, 1951; Everett, 1956; Nikitovitch-Winer et Everett, 1959), produisent le même effet. Seule la fonction lutéotrope semble maintenue ou même renforcée par ces interventions chez les Mammifères (Meites et coll. 1963).

Les expériences de déconnection ne peuvent cependant donner qu'une idée globale du contrôle hypothalamique, car l'hypophyse privée de son appareil de contrôle ne se comporte plus comme un organe de transmission intégré dans un ensemble, mais comme un organe isolé échappant au moins en partie à la rétroaction de l'organisme. Il est vrai qu'un nombre croissant d'arguments suggèrent actuellement l'existence d'effets de feed-back directs sur l'hypophyse (Bogdanove, 1963a et b, 1965) mais ces effets ne représentent qu'une part mineure de l'ensemble des actions régulatrices auxquelles la glande est soumise. Dans les préparations expérimentales que nous venons de citer, l'hypophyse présente une activité évoquant davantage celle qu'elle possède en culture de tissus que son activité physiologique normale (Meites et coll. 1963). Pour étudier plus intimement les mécanismes proprement hypothalamiques de l'intégration neuroendocrinienne, on est obligé de recourir à des interventions plus discrètes et plus sélectives.

C'est ainsi que la technique des lésions hypothalamiques

localisées a permis d'abolir certaines fonctions sans affecter l'ensemble des sécrétions hypophysaires (nous citerons plus loin, en détail, la bibliographie de ces lésions), ou encore de maintenir la stimulation hypothalamique sur une fonction donnée en supprimant l'effet de rétroaction exercé sur elle par l'intermédiaire de l'hypothalamus, ce qui conduit à une sorte d'"emballement" du mécanisme (Flerko, 1956a et b, 1957). La technique complémentaire de la stimulation hypothalamique localisée a permis de délimiter certaines zones dont l'activation correspond à une stimulation (Harris, 1947; Critchlow, 1958; Barraclough, 1959; Kordon, 1964) de la sécrétion d'une hormone hypophysaire. Enfin, l'implantation localisée dans l'hypothalamus des hormones périphériques impliquées dans le feed-back a permis de caractériser des structures rendant compte, au moins en partie, des effets de rétroaction (Flerko et Bardos, 1959; Sawyer et coll. 1961; Kordon et Gogan, 1964).

A ces recherches de neuroendocrinologie expérimentale, il convient d'ajouter les observations morphologiques qui ont établi des corrélations entre un certain niveau sécrétoire de l'hypophyse ou une phase précise du cycle, d'une part, et des modifications caryométriques, cytologiques ou neurosécrétoires de diverses structures hypothalamiques d'autre part (Stutinsky, 1956; Hiszek, 1962; Donhoffer et Szentagothai, 1962), pour ne citer que les corrélations entre les fonctions gonadotropes et la voie neurosécrétoire classique chez les Mammifères. L'importance du diencephale dans la coordination des activités endocriniennes de l'organisme est également soulignée par la présence de plusieurs transmetteurs hypophyso-tropes dans l'hypothalamus et singulièrement dans l'éminence médiane (Guillemin et coll. 1957; McCann et coll., 1960; Courrier et coll. 1961; Campbell et coll. 1961; De Wied et coll. 1958; Moszkowska et Kordon, 1960a, 1965; Schreiber, 1961; Kordon, 1962). Ces substances agissent également sur l'hypophyse foetale (Jost et coll., 1966) et semblent capables, dans certaines conditions, de stimuler l'hypophyse par l'intermédiaire de la circulation générale, même après déconnection hypothalamo-hypophysaire (Courrier et Colonge, 1957; Aron et Petrovic, 1960).

Enfin, on a pu relever dans des structures nerveuses les signes électrophysiologiques du passage d'informations péri-

phériques jouant un rôle spécifique dans le contrôle endocrinien (Sawyer et Kawakami, 1959; Kawakami et Sawyer, 1959).

Malgré les nombreuses lacunes que ces recherches n'ont pas encore comblées, il est désormais possible de dresser une topographie fonctionnelle des centres intervenant dans la commande des servomécanismes endocriniens. Encore faut-il préciser que cette topographie ne permet pas d'associer de manière rigide une structure ou un groupe de cellules à une fonction, comme on peut par exemple le faire pour l'hypophyse ; l'idée que la fonction d'un centre hypothalamique soit exactement superposable à sa structure est erronée. D'une manière analogue, on a d'ailleurs pu dire que la fonction des transmetteurs hypothalamiques ne recoupait pas exactement la structure chimique de ces substances (Guillemin, 1962). En outre - et même pour celles des fonctions hypothalamiques qui semblent coïncider avec une structure précise -, il ne faut pas méconnaître que l'activité du diencephale dépend, à chaque instant, du niveau d'activité du système nerveux tout entier. A l'instar de ce qui se produit dans tout le système nerveux central (Magoun et Rhines, 1946; Hoff et Scott, 1948; Nauta, 1963), les rapports fonctionnels et la hiérarchie des centres hypothalamiques sont conditionnés par le niveau d'éveil ou de "vigilance" de l'ensemble du système : l'impact de certains effets pharmacologiques auquel l'hypothalamus est sensible semble d'ailleurs bien se situer au niveau de la formation réticulée (Sawyer et coll., 1955) qui joue précisément un rôle prépondérant dans le contrôle de la vigilance (Moruzzi et Magoun, 1949).

Quoi qu'il en soit, la topographie fonctionnelle de l'hypothalamus telle qu'on la représente aujourd'hui reste un concept plus anatomique que physiologique ; la caractérisation de certaines voies et de certains relais ne nous éclaire pas encore beaucoup sur les mécanismes de leur mise en jeu, sur leur mode d'activité et sur leur pouvoir d'intégration des données internes et externes auxquelles ils permettent à l'organisme de s'adapter. Dans le présent travail, nous avons tenté d'aborder le problème du contrôle hypothalamique sous un angle plus fonctionnel, nous attachant davantage à des techniques et à des critères physiologiques qu'à des observations morphologiques. Nous avons choisi la fonction gonadotrope femelle, parce qu'elle présente des caractères de rythmicité plus marqués que les autres fonctions et parce qu'elle permet d'obte-

nir plus facilement des réponses de tout ou rien, comme par exemple l'ovulation.

Le retentissement des lésions que nous avons réalisées s'est souvent traduit par des réactions globales complexes des animaux. En effet, comme nous aurons l'occasion de le voir en détail dans les chapitres suivants, la commande des différentes fonctions gonadotropes ne relève pas des mêmes structures de contrôle. C'est ainsi que des atteintes inégales des fonctions folliculostimulante, lutéinisante ou lutéotrope peuvent entraîner des réponses difficiles à interpréter : l'abolition de la décharge cyclique de l'hormone de lutéinisation n'entraîne un état d'oestrus vaginal permanent qu'à condition, d'une part que la sécrétion de FSH ne soit pas elle-même perturbée, et d'autre part que la fonction lutéotrope ne soit pas stimulée au point de réactiver les corps jaunes formés dans l'ovaire antérieurement à la lésion. Lorsque l'une ou l'autre de ces conditions n'est pas réalisée, on assiste, chez un animal anovulaire qui devrait être en oestrus permanent, à un anoestrus ou à un dioestrus de pseudogestation qui masquent complètement l'état anovulaire du sujet.

Pour apprécier la réaction des animaux à la lésion hypothalamique avec davantage de précision, et pour tenter de distinguer, dans chaque cas, l'atteinte différentielle de chaque fonction gonadotrope, nous avons, dans un premier temps, étudié l'influence des différents types de lésions effectuées sur le déroulement ultérieur du cycle et sur la structure de l'ovaire. Dans un deuxième temps, nous avons soumis les conclusions induites à partir des résultats de la première partie à la contre-épreuve de la stimulation électrique localisée de l'hypothalamus. Cette technique nous a permis d'obtenir, dans des limites que nous préciserons, des résultats inverses de ceux obtenus par lésion électrolytique des mêmes structures, et donc de vérifier l'interprétation donnée à nos premiers résultats. Dans un troisième temps, nous avons recouru à des techniques complémentaires pour nous permettre d'obtenir une analyse plus fine des réponses obtenues ; nous avons étudié en particulier la réactivité de l'ovaire des animaux lésés à l'injection d'hormones gonadotropes et nous

avons recherché la présence de LTH chez ces sujets par la technique du décubitus traumatique. Enfin, dans un quatrième temps, nous avons tenté de préciser les rapports réciproques des différents centres hypothalamiques étudiés en réalisant successivement deux types de lésions différentes.

Ces diverses recherches sont respectivement exposées dans les chapitres 1, 2, 3 et 4 de notre travail ; le dernier chapitre sera consacré aux conclusions générales et à la synthèse de nos résultats, que nous confronterons avec les données de la littérature.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE EXPERIMENTALE DU ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LES FONCTIONS GONADOTROPES: EFFET DES LESIONS HYPOTHALAMIQUES

I. HISTORIQUE

L'action trophique de l'hypothalamus sur les fonctions gonadotropes a été suspectée pour la première fois par les cliniciens, qui avaient observé un lien entre certains syndromes d'hypogénitalisme et des lésions tumorales du diencéphale. C'est ainsi qu'Erdheim (1904) incrimina l'hypothalamus dans l'apparition du syndrome adiposo-génital décrit peu auparavant par Babinski (1900) et par Fröhlich (1901). Biedl (1922) fit des observations similaires sur le syndrome décrit par Laurence et Moon en 1866; plus tard, Heinbecker (1944), puis Richet et coll. (1948) et Albeaux-Fernet (1949) décrivirent des exemples caractéristiques de défaillance hypothalamique dans le syndrome de Cushing.

Les premières tentatives expérimentales pour préciser la nature de ce rôle trophique exercé par l'hypothalamus sur les fonctions gonadotropes préhypophysaires sont également très anciennes, et remontent aux observations faites chez le Chien par Camus et Roussy (1913, 1920) et Bailey et Bremer (1921) et chez le Rat par Smith (1927). Mais il fallut encore de nombreuses années pour que les expérimentateurs, cessant d'assigner à l'hypothalamus un simple rôle trophique dans la stimulation gonadotrope, appliquent des techniques plus précises et parviennent ainsi à dissocier des régions où siège un véritable contrôle de la sécrétion gonadotrope.

Pour retracer brièvement les principales expériences qui

jalonnent l'étude des fonctions de l'hypothalamus endocrine par la technique des lésions, nous allons utiliser les subdivisions anatomiques introduites par Le Gros Clark et coll. (1938), et auxquelles on recourt le plus généralement : l'hypothalamus y est réparti en une région supraoptique, une région tubérienne, et une région mammillaire, ainsi que nous l'avons représenté sur les figures 1 et 2. Nous allons examiner successivement les principales observations qui démontrent l'implication particulière de chacune de ces régions dans la régulation des fonctions préhypophysaires gonadotropes. Dans chaque cas, nous citerons sans distinction d'espèce la première observation d'un phénomène ; pour les observations ultérieures, nous nous attacherons plus particulièrement au Rat, et nous ne relèverons que les travaux ayant trait à la femelle, sauf lorsque des résultats obtenus chez le mâle nous paraîtront de nature à faciliter la compréhension des régulations gonadotropes femelles.

Nous reprendrons et nous résumerons ces travaux et leurs conclusions essentielles au cours de la discussion de nos propres résultats, que nous pourrons ainsi confronter avec les données de la littérature, en envisageant l'interprétation qu'il est possible de leur donner.

1. Lésion de la région supraoptique.

Dey (1943) puis Alphin et Dey (1944) observèrent pour la première fois, chez le Cobaye, qu'une lésion électrolytique bilatérale de la région supraoptique abolit une des phases du cycle oestrien : seule la phase folliculaire subsiste, et l'animal entre en oestrus permanent, ainsi qu'en témoigne notamment son frottis vaginal. Hillarp (1949) confirma cette observation chez le Rat. Le lien entre des atteintes lésionnelles de l'hypothalamus antérieur et l'oestrus permanent est maintenant classique. Il a été étudié par de très nombreux auteurs ; citons en particulier, chez le Rat, Greer (1951), Alloiteau et Courvoisier (1953), Alloiteau (1954), Hillarp et coll. (1954), Flerko (1954), Kobayashi et coll. (1954), Massopust Tsuno (1957), Van Dyke et coll. (1957), Kordon et Bachrach (1959a, b), Cook (1959), d'Angelo (1960).

2. Lésion de la région tubérienne

La région tubérienne renferme deux groupes de structures de nature différente : d'une part des noyaux jouant un rôle dans les régulations végétatives et impliqués par certains auteurs dans les phénomènes du contrôle gonadotrope ; d'autre part, l'éminence médiane, jonction neurovasculaire de la voie neurosécrétoire. Il nous paraît nécessaire de distinguer formellement l'éminence médiane des autres structures tubériennes. Celles-ci, en effet, renferment des centres, dont quelques-uns seulement sont neurosécrétoires, qui fonctionnent tous sur le modèle des structures nerveuses et n'interviennent que partiellement dans les régulations endocrines. L'éminence médiane, elle, ne semble jouer qu'un rôle de transmission ; elle reçoit, met en réserve et libère, selon des modalités d'ailleurs mal connues, des neurotransmetteurs élaborés en amont d'elle ; elle présente peut-être un certain degré de spécialisation topographique (Racadot, 1949 ; Harris, 1955 ; Ganong, 1959 ; Landsmeer, 1962), mais n'est qu'un agent passif, un entonnoir focalisant les ordres hypothalamiques vers l'hypophyse.

Il n'est donc pas surprenant que les interventions pratiquées au niveau du tuber puissent aboutir à deux sortes de résultats, selon qu'elles touchent l'éminence médiane ou les noyaux situés plus dorsalement.

Lésion de l'éminence médiane

Les premières lésions expérimentales pratiquées pour tenter d'interpréter les données cliniques étaient de ce type. En effet, étant données les techniques disponibles à cette époque, ainsi que l'absence de connaissances précises quant à la spécialisation de l'hypothalamus en matière endocrine, les lésions réalisées étaient toutes très volumineuses et détruisaient généralement la quasi-totalité de la base du diencephale.

C'est ainsi qu'Aschner (1912), dans son travail déjà cité sur le Chien, observa une atrophie complète des gonades après destruction de l'éminence médiane. Ce résultat a été confirmé chez le Rat par Smith (1927), Cahane et Cahane (1935, 1936),

Hetherington et Ranson (1939, 1940), Bogdanove et Halmi (1953), Bogdanove et coll. (1955), Anand et coll. (1957), Bogdanove (1957), D'Angelo (1959), Cook (1959), Flerko et Bardos (1959), et Taleisnik et McCann (1961).

Autres structures tubériennes

Endehors de l'éminence médiane, la zone tubérienne comprend essentiellement les noyaux arqué, ventromédian et dorsomédian. En pratiquant des lésions focalisées du noyau ventromédian, Greer (1951) et Barrnett et Mayer (1954) purent provoquer l'oestrus permanent chez le Rat, effet similaire à celui attribué aux lésions supraoptiques par la plupart des auteurs.

Il semble, en outre, que les réactions d'obésité incluses dans le syndrome adiposo-génital de Babinski-Fröhlich, et souvent mais non constamment liées à l'oestrus permanent consécutif à des lésions expérimentales, soient imputables à l'atteinte de ce même noyau ventro-médian (Hetherington, 1944 ; Desclaux et Soulairac, 1947).

Le noyau arqué semble intervenir dans la régulation de la sécrétion de l'hormone LH, puisque, après sa destruction, Bogdanove (1953) et Desclin (1958) ont observé des troubles de l'excrétion des oestrogènes par l'ovaire, ainsi qu'une atteinte de la fonction de lutéinisation.

En ce qui concerne le noyau hypothalamique dorsomédian, les arguments expérimentaux que l'on possède actuellement ne permettent pas de l'impliquer dans le contrôle de la sécrétion de FSH et de LH ; Flerko et Bardos (1959) et Cook (1959) ont cependant observé, après lésions de la région tubéro-dorsale, une levée de l'inhibition hypothalamique normalement exercée sur la fonction LTH.

3. Lésion de la région postérieure

La région postérieure ou mammillaire a fait l'objet d'études beaucoup moins systématiques que les régions plus rostrales. Les résultats la concernant sont d'ailleurs plus contradictoires que pour les autres régions. Certains auteurs (Bustamante et coll., 1942) ont prétendu que des lésions de la région postérieure n'étaient suivies d'aucun effet sur l'ac-

tivité génitale du Lapin. Cependant, Gaupp (1950) a observé l'apparition précoce de la puberté chez la même espèce et après la même intervention, tandis que Sawyer et Robinson (1956) notaient une tendance à l'oestrus permanent.

Chez le Rat, Soulairac et Soulairac (1956) ont décrit une atrophie génitale complète chez le Rat mâle à la suite de destructions mammillaires, et Schottelius (1960) et Corbin (1960) ont observé contrairement aux résultats cités de Gaupp chez le Lapin, un retard dans l'apparition de la puberté.

Nous avons repris, chez la Ratte, l'étude des répercussions de lésions électrolytiques de l'hypothalamus, en étudiant systématiquement toutes les localisations mentionnées ci-dessus, sur un grand nombre d'animaux, et en nous efforçant d'obtenir des destructions d'un volume aussi limité que possible pour tenter de provoquer des effets plus spécifiques.

II. MATERIEL ET METHODES

Sélection des animaux

Nous avons utilisé des rattes femelles adultes de souche Wistar CF pesant de 180 à 250 g. Les animaux, gardés dans une animalerie à température constante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) et à éclairage programmé (14 heures de lumière par jour de 5 à 19 heures) ont été suivis par frottis vaginal quotidien pour vérifier la régularité du cycle oestrien. Les animaux dont le cycle n'était pas satisfaisant, ou ceux qui présentaient un cycle d'une durée différente de 4 ou 5 jours, ont été éliminés.

Localisation des lésions

A partir de l'atlas stéréotaxique du Rat préparé par le Professeur Albe-Fessard, nous avons précisé, sur notre propre souche d'animaux, un système de coordonnées hypothalamiques (fig. 3). Nous avons également étudié les variations de la localisation des noyaux, en fonction de l'âge et du poids des animaux. C'est ainsi que nous avons pu calculer un facteur

de correction des coordonnées d'antériorité (voir la légende de la figure 3).

Les rats, choisis pour l'intervention à différents stades du cycle, ont été anesthésiés légèrement à l'éther, puis placés en contention dans un appareil stéréotaxique de Horsley-Clarke. Après incision de la peau du crâne au scalpel, puis trépanation à l'aide d'une fraise de dentiste de 1,5 mm (2 petits trous de 1,5 à 2 mm de diamètre ont été percés, après repérage, de part et d'autre de la suture sagittale des pariétaux), les électrodes ont été descendues, selon les coordonnées de l'atlas, à une inclinaison latérale de 10° afin d'éviter qu'elles ne soient déviées par la traversée des ventricules latéraux. Afin de retrouver exactement les coordonnées de l'atlas, qui sont repérées dans des plans orthogonaux, nous avons introduit le facteur correctif suivant :

$$C_l = -h \sin \alpha$$

où C_l = correction de latéralité (en mm)

h = hauteur au-dessus du zéro de l'appareil

α = angle de l'électrode avec le plan vertical

La correction de hauteur

$$C_h = h \left(\frac{1}{\cos \alpha} - 1 \right)$$

s'est révélée négligeable pour les paramètres de nos expériences (C_h inférieur à 0,05 mm)

Nous avons alors utilisé les deux techniques de coagulation suivantes :

-Electrocoagulation en courant de haute fréquence. Un générateur de haute fréquence de 20 kC/s a été relié aux électrodes par l'intermédiaire d'un circuit coaxial à impédance constante (50 Ω /cm). L'intensité de coagulation a été maintenue constante en tenant compte de la résistance des électrodes,

et du tissu coagulé.

- Electrocoagulation en courant continu. Un électrocoagulateur continu à intensité de sortie constante réglée a été branché sur les électrodes. Un courant continu de 800 à 1200 μ A a été appliqué pendant 20 secondes.

Volume et forme des lésions

Il nous a ainsi été possible de dresser une courbe de la forme et du volume des lésions en fonction des paramètres électriques efficaces utilisés. En haute fréquence, la dimension des lésions semble dépendre au premier chef de la surface dénudée de l'électrode, ainsi que l'avait relevé Wyss (1958). D'autre part, au-delà d'une quantité optimale de courant, une augmentation d'intensité des courants de haute fréquence n'augmente plus le volume de la lésion, et même, dans certains cas, le diminue.

La coagulation par courant continu par l'intermédiaire d'électrodes bipolaires donne des résultats plus constants.

Examen post-opératoire

Après la lésion, des frottis vaginaux quotidiens ont permis de suivre l'évolution du cycle. Les animaux ont en outre été pesés chaque semaine pour tracer la courbe d'évolution de leur poids. Les sujets lésés ont été conservés de deux semaines à trois mois.

Après ce délai, les rats ont été sacrifiés par décapitation ; l'hypophyse, les ovaires, l'utérus et les surrénales ont été prélevés, pesés et fixés au Herlant ou au formol neutre salé à 10 % pour examen histologique. Le cerveau a été disséqué et fixé au formol neutre salé à 10 %. Les ovaires, coupés en série à 5 μ après inclusion à la paraffine, ont été colorés par l'hémalun-éosine et les cerveaux, coupés en série à 100 μ à congélation, colorés par la thionine pour la localisation topographique des lésions.

Analyse statistique des résultats

Nous avons appliqué des méthodes d'analyse statistique à la plupart de nos données expérimentales, en particulier pour

vérifier si le retentissement pondéral de lésions différentes sur l'ovaire et le tractus génital différait significativement. En effet, bien que plusieurs des résultats quantitatifs cités dans ce travail soient suffisamment parlants par eux-mêmes et que la plupart de nos données comportent une signification évidente (comme par exemple l'absence totale de corps jaunes dans certains groupes expérimentaux), les coefficients statistiques utilisés nous ont fourni des informations intéressantes dont nous nous sommes servi comme données complémentaires.

Les principales méthodes d'analyse statistique auxquelles nous avons recouru sont les suivantes :

- L'analyse de variance (tests de Fisher), appliquée aux moyennes des données provenant de groupes expérimentaux différents, avec comparaison globale des effets de plusieurs traitements et calcul de l'erreur sur la totalité des échantillons, selon la formule :

$$F = \frac{\frac{\sum x^2_{\tau}}{k - 1}}{\frac{\sum x^2_{\epsilon}}{n - k}}$$

F = rapport de variance
 $\sum x^2_{\tau}$ = somme des carrés des écarts
 entre les traitements
 $\sum x^2_{\epsilon}$ = somme des carrés des écarts
 intragroupe (erreur)
 k = nombre de groupes
 n = nombre total d'animaux

puis localisation, le cas échéant, des différences individuelles entre les groupes par des tests de comparaison de moyennes selon la formule :

$$t = \frac{\sum x^2_{\tau'}(n - 1)}{\sum x^2_{\epsilon'}}$$

(t étant rapporté à la table de Student ,
 cas de l'analyse des groupes pris 2 à 2)

- L'analyse de covariance, pour la recherche de signification des différences entre des moyennes $\bar{y}^n$ lorsque les

CONTROLE DES FONCTIONS GONADOTROPES

valeurs individuelles des Y ont un coefficient de corrélation satisfaisant avec une autre variable X prise comme variable indépendante. C'est ainsi que l'augmentation du poids ovarien à la suite de certains traitements a été appréciée par covariance entre le poids de l'ovaire droit, prélevé après le traitement et considéré comme variable ajustée Y et le poids de l'ovaire gauche, prélevé juste avant le traitement et considéré comme variable indépendante X . Dans ce cas, la signification de la différence a été appréciée sur la moyenne des Y ajustés par la méthode des coefficients de Dunnett, lorsque l'analyse était effectuée en blocs casualisés, et par la méthode des coefficients de Dunnett modifiés, lorsque l'analyse n'était pas effectuée en blocs casualisés. Nous avons également tenu compte des coefficients de régression, des coefficients de corrélation et du X^2 .

Tous les calculs statistiques cités dans notre travail ont été effectués sur un calculateur CDC 160 A.

III. RESULTATS

Nous allons maintenant décrire l'effet de lésions de structures hypothalamiques différentes que nous avons effectuées systématiquement par les techniques décrites ci-dessus. Ces structures sont : 1. Dans l'hypothalamus antérieur, la région préoptique ; nous nous référerons généralement aux destructions peu étendues de cette région sous le terme plus restrictif et plus précis de lésions suprachiasmatiques. 2. Dans l'hypothalamus moyen, la région voisine comprise entre la partie antérieure du noyau ventromédian et l'aire supraoptique, le noyau arqué, et l'éminence médiane. 3. Dans l'hypothalamus postérieur, la région prémammillaire.

Notons que dans tous les cas, la lésion n'est efficace qu'à condition d'être bilatérale et symétrique. Nous avons donc gardé comme témoins tous les animaux porteurs de lésions unilatérales ou asymétriques, de même que les animaux lésés dans d'autres régions du système nerveux central et qui n'ont pas présenté de perturbation du cycle sexuel à la suite de l'intervention.

Quelle que soit leur localisation, de très petites lésions peuvent être efficaces (coagulations approximativement sphé-

TABLEAU I. Représentation schématique des effets de différents types de lésions hypothalamiques. (Dans la colonne LÉSION, les chiffres romains renvoient aux tableaux explicitant ces résultats ; les chiffres arabes renvoient aux figures correspondantes).

	préoptique	arquée	ventro-médiane	prémammillaire
LÉSION				
OVULATION SPONTANÉE (III)	<i>absente</i>	<i>absente</i>	<i>rare</i>	<i>rare</i>
OVULATION PROVOQUÉE (LHexog., XI)	<i>normale</i>	<i>perturbée</i>	<i>normale</i>	<i>normale</i>
DOSAGE ET CYTOLOGIE HYPOPHYSE (V, 22 et 23)	<i>FSH: taux & cellules augmentés</i>	<i>normaux</i>	<i>normaux</i>	<i>cellules FSH régressées</i>
TAILLE DES FOLLICULES (II)	<i>grande</i>	<i>moyenne</i>	<i>moyenne</i>	<i>petite</i>
DEVELOPPEMENT INTERSTITIEL (II, 24 et 25)	<i>normal</i>	<i>régressé</i>	<i>régressé</i>	<i>régressé</i>
LUTEOLYSE (II)	<i>active</i>	<i>normale</i>	<i>normale</i>	<i>normale</i>
DECIDUOME TRAUMATIQUE (XII)	<i>impossible†</i>	<i>possible</i>	<i>possible</i>	<i>possible</i>

† peut être obtenu dans la période postopératoire seulement

TABLEAU II. Indices de kératinisation vaginale et indices de développement des structures ovariennes après différents types de lésions hypothalamiques.

L E S I O N	OESTRUS PERMANENT	NOMBRE D'ANIMAUX	INDICES DE DEVELOPPEMENT		
			FOLLICU- LAIRE†	INTERSTI- TIEL†	LUTEI- NIQUE†
TE MO I N (non lésés)	-(0,37) ¹	10	2,6	2,0	1,9
PREOP TIQUE B A S A L E	+(0,95)	15	3,0	1,6	0
SUPRAOP TIQUE ventrom. ant.	+(0,85)	14	2,0	1,9r	0,9v
	-(0,30)	14	1,4	1,5r	2,5
A R Q U E E	+(0,86)	18	2,1	2,1r	0,7v
P R E M A - MILLAIRE	+(0,85)	15	1,9	1,8r	0,8v
	-(0,10)	15	1,7	2,0r	2,5

† Dans cette colonne, le signe (+) indique que les animaux sont en oestrus permanent ou prédominant, et le signe (-) qu'ils ne le sont pas; le chiffre entre () indique l'indice de kératinisation (nombre de jours d'oestrus ou de prooestrus vaginal par rapport au nombre de jours total).

†† Pour apprécier le développement des structures ovariennes, nous avons utilisé les critères arbitraires suivants: DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE: follicules de moins de 500 μ de diamètre: moins de 15, 1; plus de 15, 2. Follicules de 500 à 750 μ de diamètre: moins de 10, 1; entre 10 et 20, 2; plus de 20, 3. Follicules de 750 à 1000 μ de diamètre: moins de 10, 2; plus de 10, 3; Follicules de plus de 1000 μ de diamètre: 3 quel que soit le nombre. DEVELOPPEMENT INTERSTITIEL: Interstitielle absente, 0; quelques travées le long des follicules ou des corps jaunes, 1; travées nombreuses et bien distinctes, 2; développement interstitiel envahissant la plus grande partie de l'ovaire, 3. DEVELOPPEMENT LUTEINIQUE: corps jaunes totalement absents, 0; quelques petits corps jaunes (500 μ), inclusés et de forme irrégulière, 1; moins de 5 corps jaunes de forme circulaire, 2; plus de cinq corps jaunes moyens ou corps jaunes florides, 3.

r: nombreuses cellules en "rayons de roue".

v: vieux corps jaunes seulement.

riques de 0,3 mm de diamètre soit un volume de $0,012 \text{ mm}^3$ ou $12 \times 10^6 \mu^3$, ce qui représente le volume de 10.000 cellules environ).

Pour chaque type de lésion, nous exposerons successivement les résultats relatifs : au retentissement de l'intervention sur le cycle sexuel, l'ovaire et le tractus génital ; au délai d'instauration des perturbations observées ; enfin à l'atteinte de quelques autres fonctions endocrines.

Le retentissement de toutes les lésions réalisées sur les fonctions gonadotropes est schématisé sur le tableau I.

1. Lésion de l'hypothalamus antérieur ou préoptique

Dans la région préoptique, les lésions qui retentissent sur les fonctions gonadotropes se localisent dorsalement à la partie postérieure du chiasma optique, immédiatement en dehors du noyau suprachiasmatique (fig. 4, 5, 6). Ces lésions n'affectent donc ni les noyaux neurosécrétoires classiques de cette région de l'hypothalamus (noyaux supraoptique et paraventriculaire), ni le tractus hypothalamo-hypophysaire qui, émanant au moins en partie des structures neurosécrétoires, se dirige vers l'éminence médiane. L'aire lésée ne comprend pas de noyaux ou de structures anatomiquement bien délimités ; elle contient des cellules diffuses mêlées à des fibres isolées. La plupart des auteurs l'appellent aire préoptique.

Les lésions ont provoqué, dans tous nos cas expérimentaux (54 cas sur 54), la kératinisation permanente du frottis vaginal déjà décrite par la plupart des auteurs. L'indice de kératinisation (rapport du nombre de jours de frottis d'oestrus ou de prooestrus au nombre total de jours), utilisé par quelques auteurs américains (Lisk et Kannwischer, 1964), atteint 0,95, valeur très révélatrice si on la compare à celle obtenue chez des animaux normaux (0,20 à 0,40). Parmi les cellules kératinisées, on trouve parfois des cellules épithéliales nucléées caractéristiques du prooestrus ; il arrive, en outre, que l'oestrus vaginal soit interrompu pendant un seul jour par une image de frottis de dioestrus. La signification de ce phénomène n'est pas très claire ; elle peut être liée, soit à de brèves

décharges de progestérone sécrétée ailleurs que dans le corps jaune, soit à une diminution momentanée de la sécrétion d'oestrogènes (d'où anoestrus vaginal transitoire).

L'oestrus vaginal consécutif à des lésions préoptiques semble pouvoir se maintenir très longtemps ; dans nos expériences nous l'avons observé jusqu'à 4 mois consécutifs.

Les follicules des animaux porteurs de lésions antérieures sont hypertrophiés (fig. 16), ainsi que l'avait déjà remarqué Flerko (1959) ; ils atteignent une taille peu courante (1000μ)

TABLEAU III. Action de lésions hypothalamiques différentes sur le blocage de l'ovulation et l'oestrus vaginal permanent

LESION	nombre total d'animaux	nombre d'animaux anovulaires	nombre d'ani- maux en oestrus permanent
TEMoins+	30	0	0
PREOP TIQUE	54	54	54
REGION VENTROMEDIANE	51	47	37
ARQUEE	23	23	23
PREMILLAIRE	30	23	15

+ Témoins vrais porteurs d'une lésion unilatérale seulement

et ont un aspect kystique. La granulosa est très mince (1 à 2 couches de cellules seulement à l'intérieur de la thèque) ; l'ovocyte semble pouvoir se conserver normalement ; son noyau et son nucléole sont normaux.

Notons que ces follicules se maintiennent pendant très longtemps sans atrophie, contrairement à ce qui se passe pour les follicules cycliques. Nous reprendrons cette observation dans notre discussion générale, en comparant cet aspect, caractéristique des lésions supraoptiques, avec l'effet des autres

TABLEAU IV. Retentissement pondéral de différentes lésions l'hypophyse et les surrénales (animaux sacrifiés trente

REGION LESEE	OESTRUS VAGINAL	NOMBRE de SUJETS	CROISSANCE g par semaine
T E M O I N S	- ¹	10	7,0±4,9 ⁺⁺
TEM O I N S V R A I S +	-	21	7,4±7,3
P R E O P T I Q U E	+	13	2,5±2,6
V E N T R O M E D I A N E A N T E R I E U R E	+	12	14,9±13,1
	-	15	
A R Q U E E	+	15	11,9±11,7
P R E M A M I L L A I R E	+	11	4,4±2,6
	-	13	
E M I N E N C E M E D I A N E	-	5	-6,6±18,3

+ Témoins porteurs de lésions unilatérales ou mal localisées

++ ± erreur-type

¹ + : oestrus vaginal permanent; - : absence d'oestrus vaginal permanent.

² poids de l'ovaire gauche (voir explications dans le texte).

CALCUL D'ERREUR (tests de Dunnnett): OVAIRE GAUCHE: Différent significativement des témoins les groupes préoptique et arqué

hypothalamiques sur la croissance et sur l'ovaire, l'utérus et jours après l'intervention).

POIDS DE L'OVAIRE ²	POIDS DE L'UTERUS	POIDS DE L'HYPOPHYSE	POIDS DES SURRENALES
29,6±1,7	437±36	9,3±0,2	59,6±3,0
28,0±1,6	402±33	8,9±0,3	52,2±2,5
20,6±1,3	510±28	14,8±0,8	64,0±3,4
23,0±1,8	433±23	9,5±0,3	61,2±4,3
32,6±2,6			
18,8±1,3	475±42	10,3±0,7	63,1±5,8
21,1±1,9	449±25	10,7±0,4	70,8±8,5
24,6±1,0			
28,5±3,3	389±51	8,3±0,9	49,0±0,9

(au seuil de $p = 0,99$) et le groupe prémamillaire en oestrus permanent (au seuil de $p = 0,95$). UTERUS: différences non significatives. HYPOPHYSES: Diffèrent significativement des témoins: les groupes préoptique (au seuil de $p = 0,999$) et prémamillaire (seuil de $p = 0,95$). SURRENALES: Différences non significatives.

atteintes lésionnelles de la fonction folliculaire.

Le tissu interstitiel ovarien présente un développement comparable à celui d'animaux normaux du même âge. Les cellules en "rayon de roue" (wheel cells) décrites par Selye (1933) et interprétées comme un signe de régression ou d'atrophie de l'interstitielle (elles sont abondantes après hypophysectomie) sont peu fréquentes (fig. 20).

Les corps jaunes sont complètement absents des ovaires des animaux de ce groupe (fig. 16). Cela signifie d'une part qu'il n'y a plus, après lésion antérieure, ni lutéinisation, ni a fortiori ovulation (tableau III), ainsi que nous l'avons vérifié par laparotomie exploratrice et examen des oviductes, et d'autre part que la vitesse de résorption des corps jaunes déjà présents dans l'ovaire au moment de la lésion est grande. En effet, il ne reste plus aucune trace de tissu lutéinique, même chez des animaux sacrifiés dix jours après l'intervention, alors que chez le Rat normal les vieux corps jaunes non fonctionnels demeurent visibles pendant la durée de plusieurs cycles. La lésion semble donc provoquer une lyse active du tissu lutéinique.

L'absence de corps jaunes explique que le poids ovarien des animaux lésés dans l'hypothalamus antérieur soit très bas (tableau IV).

L'effet des lésions sur les différentes structures de l'ovaire est représenté schématiquement sur le tableau II.

Après lésion suprachiasmatique, l'utérus présente des images caractéristiques d'oestrus, comme l'avait déjà relevé Flerko (1959) (fig. 24). Toutefois, le poids des cornes utérines des sujets de ce groupe ne diffère pas de celui que nous avons observé dans d'autres groupes expérimentaux (tableau IV). Le poids utérin ne paraît d'ailleurs pas être un bon critère d'appréciation de l'action des lésions hypothalamiques.

Délai d'instauration de l'oestrus permanent

Nous avons observé que le délai d'instauration de l'oestrus vaginal permanent dépend du moment du cycle auquel la lé-

sion est réalisée. Ce délai est nul lorsque la lésion est pratiquée au moment du dioestrus ou le matin du prooestrus. Plus tard, il augmente et atteint 9,2 jours en moyenne lorsque la lésion est effectuée l'après-midi du prooestrus, 13,0 jours lorsqu'elle est effectuée en oestrus, pour redescendre à 5,7 jours au moment du metoestrus. Ces données sont résumées sur le tableau VI.

Chez les animaux lésés l'après-midi du prooestrus ou le jour de l'oestrus, tout se passe comme si la lésion survenait trop tard pour bloquer l'ovulation amorcée ; un corps jaune cyclique est alors formé. Nous avons vérifié par le test du déciduome traumatique que ce corps jaune devient fonctionnel (nos recherches sur le déciduome seront exposées en détail au chapitre III), ce qui explique le délai précédant l'insaturation de l'oestrus permanent ; ce délai équivaut à la durée d'une pseudogestation, et, pendant ce temps, le frottis vaginal présente une image de dioestrus. Lorsque la lésion est réalisée en metoestrus, le corps jaune déjà formé subsiste moins longtemps ; à ce moment, il est sans doute trop vieux pour pouvoir être réactivé complètement.

Effet des lésions sur d'autres organes endocrines

L'hyperdéveloppement folliculaire consécutif aux lésions supraoptiques s'accompagne d'une augmentation de poids de l'hypophyse (tableau IV). Cette hypertrophie hypophysaire après lésions antérieures a déjà été décrite (Flerko, 1960 ; Flerko et Bardos, 1960) ; elle s'explique par une activation des cellules gonadotropes, que la cytologie hypophysaire nous a permis de retrouver (fig. 22), et par une élévation concomitante du taux de FSH hypophysaire que nous avons vérifiée par le dosage des hormones gonadotropes dans l'hypophyse (cf. infra, page 35, et tableau V).

Les animaux porteurs de lésions supraoptiques présentent un poids surrénalien relativement élevé (tableau IV) ; nous verrons, lors de la discussion de l'ensemble de nos résultats, que cette hypertrophie surrénalienne n'est pas spécifiquement liée à la destruction de cette région de l'hypothalamus.

La réaction d'obésité souvent observée en liaison avec des lésions perturbant les fonctions gonadotropes n'est pas liée à la destruction des centres antérieurs ; les animaux de ce groupe conservent une croissance et un poids corporel normaux (tableau IV).

Conclusions

Les lésions hypothalamiques antérieures que nous avons réalisées nous ont donc permis de vérifier que ce type de destructions provoque l'oestrus vaginal permanent et l'abolition de l'ovulation et de la formation des corps jaunes, abolition que nous avons vérifiée par laparotomie exploratrice. Ce résultat est en accord avec les travaux déjà classiques que nous avons cités. En outre, nous avons vu que, chez les animaux porteurs de lésions suprachiasmatiques, le développement folliculaire plus marqué que chez l'animal normal s'accompagne d'un taux hypophysaire gonadotrope élevé et de signes d'activation oestrogénique au niveau de l'utérus. Ces observations corroborent les conclusions tirées notamment par Flerko (1960) et par Desclin et coll. (1961), selon lesquelles l'ovaire des animaux lésés dans l'hypothalamus antérieur sécrète une quantité anormalement élevée d'oestrogènes.

En outre, lorsque la lésion est effectuée dans des conditions de temps telles que la première ovulation postopératoire ne puisse être bloquée, les animaux deviennent pseudogravides et donnent une réponse positive au test du déciduome traumatique. On peut en conclure que la quantité de LTH libérée dans la circulation générale à la suite de la lésion est accrue ; sous l'effet de cette hormone, le corps jaune néoformé acquiert une durée de vie égale à celle d'un corps jaune de pseudogestation. Pendant ce temps, la progestérone sécrétée par le corps jaune empêche évidemment toute manifestation de l'oestrus permanent.

Notons en outre l'intérêt de la différence de délai d'instauration de l'oestrus permanent lorsque la lésion est réalisée le matin ou l'après-midi du prooestrus : cette différence révèle que la lésion bloque l'ovulation jusqu'à midi mais que, pratiquée plus tard, elle parvient de moins en moins à l'inhi-

ber et ne l'empêche plus du tout après 16 heures. On peut ainsi préciser le moment de la mise en jeu des mécanismes hypothalamiques qui commandent l'ovulation ; l'évaluation ainsi obtenue rejoint les conclusions d'Everett (1959), qui avait montré que l'ovulation pouvait être suspendue par une anesthésie générale pratiquée entre 14 heures et 16 heures le jour du pro-oestrus.

2. Lésions de l'hypothalamus moyen ou tuber.

La région tubérienne renferme trois centres dont l'intégrité paraît nécessaire à l'accomplissement du cycle oestrien : la région voisine de la partie antérieure du noyau ventromédian, le noyau arqué et l'éminence médiane.

a. Lésion de la région ventromédiane antérieure.

Ces lésions englobent une zone nucléaire compacte et bien distincte des aires voisines (la partie antérieure du noyau ventromédian), ainsi qu'une zone moins dense qui, située en avant et autour de l'extrémité rostrale de ce noyau, s'étend jusqu'à l'aire supraoptique (fig. 7 à 9). Notons que cette zone est à cheval sur l'hypothalamus antérieur et l'hypothalamus moyen ; nous l'avons tout de même rangée parmi les structures tubériennes, la partie antérieure du noyau ventromédian s'y trouvant incluse.

Ces lésions ont empêché l'ovulation et la lutéinisation dans 92 pour cent des cas (47 cas sur 51) (tableau III). L'ovulation normale a été restaurée chez les quatre animaux restants après une période de latence ; trois d'entre eux sont alors entrés en pseudogestation. Parmi les animaux anovulaires, 37 sont en oestrus permanent (73%), et les autres en anoestrus (5 cas) ou en oestrus prédominant interrompu par des pseudogestations (5 cas, 9,5%). Ces résultats sont résumés sur le tableau III.

L'indice de kératinisation des animaux présentant un oestrus permanent (les trois quarts des sujets de ce groupe) atteint 0,85 (tableau II). Les follicules ovariens sont un peu moins développés que dans le cas des lésions préoptiques, mais paraissent normalement conditionnés (fig. 17) ; l'indice de développement folliculaire s'établit à 2,4 (tableau II).

Chez les animaux qui ne sont pas en oestrus permanent, l'indice de développement folliculaire est très bas (1,0). Nous avons vu que plusieurs de ces animaux sont en oestrus temporaire seulement ou en anoestrus. L'histologie ovarienne de ces sujets

indique qu'ils sont comparables aux autres animaux du groupe, à ceci près que leur maturation folliculaire n'atteint pas le seuil fonctionnel de sécrétion oestrogénique ; mais la présence de leucocytes dans le frottis vaginal n'est en aucun cas indicative d'une ovulation. Nous retrouverons ce phénomène, déjà signalé dans d'autres conditions expérimentales par Aron et coll. (1961), après plusieurs des interventions décrites dans le présent travail.

Le tissu interstitiel ovarien semble quantitativement normal (indice 10) (tableau II), mais les cellules interstitielles ont un aspect régressé ; la présence de cellules en "rayons de roue" y est constante (fig. 21).

Lorsque les animaux sont en oestrus permanent ou en anoestrus, l'observation histologique ne révèle la présence d'aucun corps jaune fonctionnel ; mais des traces de vieux corps jaunes régressés restent visibles, contrairement à ce que nous avons observé dans le groupe préoptique (l'indice moyen de développement des corps jaunes est de 0,8) (tableau II).

Le poids ovarien des animaux en oestrus permanent après lésions du noyau ventromédian est comparable à celui des animaux porteurs de lésions antérieures (tableau IV).

Délai d'instauration de l'oestrus permanent

Le lien entre le moment où la lésion est réalisée et le délai d'instauration de l'oestrus permanent est moins rigoureux chez les animaux porteurs de lésions tubériennes que dans le groupe supraoptique. On peut également dire que ce délai est d'autant plus long que la lésion est effectuée à une période plus rapprochée de l'oestrus. Toutefois, l'incidence de la pseudogestation post-lésionnelle est moins élevée que dans le groupe précédent (23% des animaux la présentent, contre 30% dans le groupe supraoptique) (tableau XII).

Effet des lésions sur d'autres organes endocrines

Le poids de l'hypophyse n'est pas affecté par la lésion du noyau ventromédian, contrairement à ce que nous avons observé après lésion préoptique. Parallèlement, le taux intrahypophysaire des hormones gonadotropes demeure normal (tableau V). En revanche le poids du corps et le poids des surrénales sont significativement augmentés par l'atteinte des structures ventromédianes (tableau IV).

E. Lésion du noyau arqué

Ces lésions, très basales, sont localisées à la zone du plan-

cher du III^e ventricule et atteignent une structure nucléaire compacte, le noyau arqué, de même qu'une région plus dorsale comportant des cellules diffuses et des fibres (fig. 10 à 12). Il est difficile de détruire électivement le noyau arqué à cause de sa forme aplatie et allongée ; les fibres du faisceau hypothalamo-hypophysaire sont inévitablement touchées par l'intervention.

Dans tous les cas (23 cas sur 23), ces lésions ont provoqué un oestrus vaginal permanent (indice moyen de kératinisation : 0,86)(tableau II). Comme dans le cas des lésions antérieures, cet oestrus peut se maintenir pendant très longtemps.

Les autres effets des lésions arquées sur les fonctions gonadotropes sont très semblables à ceux des lésions ventromédianes. Cela est également vrai de leur retentissement sur les autres fonctions endocrines que nous avons étudiées, à ceci près que le poids de l'hypophyse est un peu plus élevé et que la croissance de l'animal n'est pas perturbée.

c. Lésion de l'éminence médiane

Ce genre de lésion, nous l'avons vu dans notre introduction, est moins intéressant à étudier du point de vue de la régulation hypothalamique des fonctions adénohypophysaires, puisqu'il équivaut à une déconnection pure et simple de l'hypophyse. Il n'est d'ailleurs pas facile de détruire électivement l'éminence médiane par la technique électrolytique que nous avons employée, car la "zone spéciale" comportant les jonctions neurovasculaires du système porte hypothalamo-hypophysaire décrites notamment par Assenmacher (1959) chez l'oiseau constitue une bande mince et allongée dans le plansagittal. Les auteurs qui ont détruit l'éminence médiane par la technique des lésions ont donc toujours été amenés à effectuer des destructions très étendues. La section chirurgicale des veines portes (obligatoirement accompagnée, chez les Mammifères, de la section de la tige hypophysaire) semble plus adéquate que des techniques électrolytiques pour obtenir la destruction complète de l'éminence médiane.

Nous n'avons réalisé qu'un petit nombre d'animaux à éminence médiane détruite. Tous ces animaux sont entrés en dioestrus ou, mieux, en anoestrus permanent. Leur ovaire ne présente plus aucun signe de maturation folliculaire ; le tissu interstitiel renferme de très nombreuses cellules en "rayons de roue". Ce fait n'est pas surprenant, puisque chez les animaux hypophysectomisés, auxquels on peut comparer les animaux porteurs de lésions de l'éminence médiane en ce qui concerne la sécrétion de FSH et de LH, la fréquence de ces cellules est particulièrement frappante (Selye et Collip, 1933). De nombreuses traces de vieux corps jaunes persistent chez ces animaux ; nous n'avons toutefois jamais observé de corps jaunes néoformés ou fonctionnels malgré la présence souvent relevée d'un taux élevé de LTH chez les animaux porteurs de lésions de l'éminence médiane (McCann et coll., 1963). Le sacrifice des animaux est sans doute survenu trop tard dans nos séries expérimentales pour que nous ayons encore pu observer des corps jaunes actifs.

Le poids des ovaires est plus élevé qu'après les autres lésions tubériennes et la variance à l'intérieur du groupe est très élevée (tableau IV). Cela s'explique par la présence de restes plus nombreux de vieux corps jaunes chez les animaux hypophysectomisés, de même, les corps jaunes subsistent longtemps à l'intérieur de l'ovaire (Bunde et coll., 1936 ; Greep, 1938 ; Smith, 1939) -, de même que par la constatation que les destructions de l'éminence médiane que nous avons pratiquées par la technique électrolytique sont moins homogènes que pour les autres groupes.

Le poids des cornes utérines ne présente aucune différence significative (tableau IV).

Conclusions

Les diverses lésions tubériennes que nous avons décrites sont donc également capables de bloquer l'ovulation et la formation des corps jaunes, et - si l'on fait abstraction de la lésion de l'éminence médiane qui n'est pas à proprement parler une véritable lésion hypothalamique -, de faire apparaître

un oestrus vaginal permanent. Le développement folliculaire est toutefois moins accusé après ce type d'intervention qu'après lésion suprachiasmatique, ainsi qu'en témoignent l'indice de kératinisation et l'indice de développement folliculaire. Cette conclusion est renforcée par la présence, à l'intérieur du groupe, d'animaux présentant un oestrus intermittent ou même un anoestrus ; chez eux, le follicule ne produit pas, ou ne produit pas en permanence suffisamment d'oestrogènes pour provoquer la kératinisation.

Ce phénomène a pu masquer, pour certains auteurs qui se sont fondés sur le seul examen du frottis vaginal, le fait que le cycle des animaux porteurs de lésions du noyau ventromédian demeure anovulaire. Comme dans le cas des lésions suprachiasmatiques, le cycle ne présente qu'une seule phase, la phase folliculaire ; les follicules ne sont pas obligatoirement fonctionnels, mais la phase lutéale du cycle oestrien n'en demeure pas moins constamment absente.

L'abolition de la lutéogenèse chez les animaux porteurs de lésions tubériennes s'accompagne cependant, contrairement à ce que nous avons relevé dans le groupe des animaux à lésion antérieure, d'un maintien assez prolongé des corps jaunes anciens. La vitesse de résorption du tissu lutéal ne semble pas accélérée et demeure comparable à celle observée chez l'animal normal. On ne peut donc pas parler dans ce groupe de lutéolyse active.

Enfin, la croissance pondérale des animaux n'est accélérée que lorsque la lésion touche le rebord antéro-externe du noyau ventromédian (tableau IV). Cette localisation du centre hypothalamique régulateur de la prise alimentaire confirme les observations faites par Hetherington et Ranson (1940), Desclaux et Soullairac (1947), Kordon et Bachrach (1959) et Kennedy et Mitra (1964) ; la plupart de ces auteurs avaient déjà relevé que l'obésité consécutive à des lésions hypothalamiques était souvent, mais non constamment liée à un trouble du conditionnement génital. Nous avons vu que des lésions plus médianes perturbent les régulations gonadotropes : l'obésité et l'oestrus permanent ne se rencontrent fréquemment ensemble qu'en raison de la proximité topographique de leurs aires respectives

de contrôle.

3. Lésion de l'hypothalamus postérieur ou prémammillaire

Les structures postérieures qui, dans nos expériences, se sont avérées en rapport avec les fonctions gonadotropes sont situées en avant du noyau mammillaire médian, dans une zone s'étendant entre la fin du noyau ventromédian et la racine des gros faisceaux qui tirent leur origine dans les structures mammillaires : le fornix et le faisceau mamillo-thalamique de Vicq d'Azyr. Ces lésions sont moins basales que dans les groupes précédents ; elles détruisent une aire de cellules disséminées, traversées par un grand nombre de fibres nerveuses (fig. 13 à 15).

Une proportion importante d'animaux porteurs de lésions de ce type ne présente plus non plus d'ovulation ni de lutéinisation (23 cas sur 30) (cette proportion est toutefois un peu inférieure à celle obtenue dans les groupes précédents). Parmi les animaux rendus anovulaires par l'intervention, 15 entrent en oestrus vaginal permanent ; leur indice de kératinisation tend vers 0,85 au bout d'un temps plus long que dans les autres groupes lésés. Les autres animaux anovulaires entrent en anoestrus (8 cas, 27%). Parmi les autres animaux, 3 (10%) présentent des pseudogestations à répétition, et 4 (13%) ont un cycle normal.

L'oestrus vaginal permanent ne semble pas pouvoir se maintenir aussi longtemps que dans les groupes précédents (2 mois au maximum). De plus, la plupart des manipulations que nous avons fait subir aux animaux, et diverses variétés de stress non spécifiques (comme par exemple la laparotomie) provoquent un anoestrus transitoire. Cet anoestrus n'est naturellement pas consécutif à une ovulation, ainsi que nous l'avons vérifié par laparotomie exploratrice.

Les indices de développement des diverses structures de l'ovaire chez les animaux en oestrus permanent après lésions postérieures sont respectivement de 1,9 pour le développement folliculaire, 1,8 pour le tissu interstitiel (avec

des images très nettes de régression et de nombreuses cellules en "rayons de roue"), et 0,8 pour les corps jaunes, tous anciens (tableau II).

C'est le faible développement folliculaire qui caractérise principalement ce groupe expérimental ; nous y avons trouvé l'indice de développement folliculaire le plus bas de tous nos groupes lésés. Cet indice est même encore abaissé chez les animaux porteurs de lésions postérieures qui ne sont pas en oestrus vaginal permanent (1,3) ; dans ce cas, les follicules sont presque absents.

On pouvait donc attendre que le poids des ovaires d'animaux ayant subi une lésion de l'hypothalamus postérieur soit très bas. Ce poids est en effet le plus faible que nous ayons enregistré dans tous nos groupes expérimentaux (tableau IV) ; il diffère très significativement de la moyenne générale, mais demeure trop proche des poids ovariens d'autres groupes présentant un oestrus permanent pour en différer significativement.

Le poids des cornes utérines est également bas, mais nous avons vu qu'aucune différence de poids utérin n'atteignait la limite de signification statistique.

Après lésion de l'hypothalamus postérieur, l'instauration de l'oestrus permanent est plus lente que dans les autres groupes (10,5 jours en moyenne) ; cette latence ne semble pas dépendre du stade du cycle oestrien où l'intervention est réalisée, et nous avons vérifié par laparotomie exploratrice et par la technique du déciduome traumatique qu'elle ne correspondait ni à une ovulation, ni à la réalisation d'un état pseudogestatif postopératoire, comme chez les animaux porteurs de lésions antérieures.

Effet des lésions sur d'autres organes endocrines

Le poids de l'hypophyse est élevé, comme dans le groupe des lésions supraoptiques (tableau IV). Cette différence n'est toutefois pas due à un taux de FSH élevé (tableau V) ; l'histologie hypophysaire révèle même une forte diminution de la fréquence des gonadotropes (fig. 23). Cette hypertrophie hypophysaire est peut-être liée à une activation de la fonction sur-

rénalienne ; le poids de cet organe est en effet le plus élevé de tous les groupes lésés et diffère significativement de la moyenne des poids surrénaliens de tous les autres groupes expérimentaux (tableau IV).

Conclusions

Les lésions de la région prémammillaire de l'hypothalamus sont, elles aussi, capables d'abolir la décharge lutéinisante de LH, et la grande majorité des animaux qui les ont reçues deviennent anovulaires. En outre, la maturation folliculaire de ces sujets semble gravement atteinte ; cette perturbation explique d'ailleurs la lenteur de l'instauration de l'oestrus permanent chez ces animaux, quel que soit le moment du cycle où la lésion est effectuée, ainsi que la proportion très importante d'animaux en anoestrus, proportion qui, nous l'avons vu, tend même à augmenter au bout de quelques semaines.

Nous sommes les premiers à avoir décrit, chez le Rat, une prédominance d'oestrus vaginal après des lésions de l'hypothalamus postérieur (Kordon, 1962). Nous avons cru, sur la base des résultats préliminaires que nous possédions alors, que ce phénomène était lié à une atteinte sélective du fornix et du faisceau mammillo-thalamique. En fait, bien que la région sensible soit très proche des racines mammillaires de ces deux faisceaux, il ne semble pas que leur destruction suffise à produire les effets que nous venons d'exposer ; la région prémammillaire doit contenir d'autres éléments responsables des régulations gonadotropes - éléments que nous ne sommes pas encore en mesure d'identifier -.

C'est surtout chez les animaux de ce type qu'il est dangereux de se fier au frottis vaginal et d'en tirer des conclusions quant à l'état de l'ovaire. La présence relativement fréquente de leucocytes dans le frottis pourrait laisser croire à l'existence de corps jaunes fonctionnels, alors qu'il ne s'agit que d'animaux en oestrus permanent, mais présentant, en outre, une déficience folliculaire.

Nous reprendrons plus loin l'analyse des effets obtenus sous l'influence de ces différentes lésions, après l'exposé

des expériences complémentaires que nous avons entreprises en vue d'élucider le mécanisme de leur action.

4. Dosage des hormones gonadotropes hypophysaires

Nous avons dosé le contenu de l'hypophyse en hormones gonadotropes sur l'utérus de souris impubère. Les hypophyses ont été congelées, puis broyées dans un tampon phosphate de concentration M/10 ajusté à pH 7,2. Les hypophyses de 4 à 5 animaux soumis à des conditions expérimentales identiques ont été réunies. Après centrifugation, le surnageant a été injecté à des souris femelles de 21 jours, à raison de 8 injections en 4 jours ; chaque extrait a été testé à 2 doses différentes injectées chacune à 5 souris. Les souris ont été autopsiées 24 heures après la dernière injection et leur utérus disséqué sous binoculaire et pesé. Parallèlement une courbe de standardisation a été établie à l'aide de Pergonal (extrait standard d'urine de femme ménopausée).

Les résultats du dosage sont résumés sur le tableau I. Bien que le λ de la plupart des points soit relativement élevé, la comparaison des hypophyses dosées révèle une augmentation de la teneur en hormones gonadotropes dans le groupe des animaux porteurs de lésions antérieures et présentant un oestrus vaginal persistant, par rapport au groupe des femelles normales et au groupe des femelles lésées dans d'autres régions de l'hypothalamus. D'Angelo et Kravatz (1960) et Davidson et coll. (1960) avaient déjà observé une activité gonadotrope élevée chez les rattes porteuses de lésions supraoptiques. Etant donnés les résultats de Van Den Werff Ten Bosch et coll. (1962) et de McCann et Taleisnik (1963), qui ont montré que le taux de LH hypophysaire était légèrement abaissé par les lésions de ce type, il semble légitime d'attribuer à l'hormone FSH la plus forte réponse obtenue avec les hypophyses d'animaux à structures antérieures lésées.

Or, par une technique de dosage semi-quantitatif des GRF de l'éminence médiane, nous avons déjà observé une augmen-

TABLEAU V. Dosage du contenu gonadotrope hypophysaire de
d'augmentation pondérale de l'utérus de Souris impubère,
jection du standard gonadotrope hypophysaire humain

TRAITEMENT DES SOURIS	D O S E	NOMBRE de SOURIS	P O I D S D E L'U T E R U S D E S S O U R I S
0 (SOURIS TEMOINS)	0	11	7,8 mg
P E R G O N A L	4 μ g	4	46,6
	8 μ g	5	55,3
	15 μ g	5	67,2
	16 μ g	9	78,7
	30 μ g	5	82,6
HYPOPHYSES DE RAT- TES NORMALES	0,04	4	9,2
	0,15	4	32,8
	0,18	4	22,4
HYPOPHYSES DE RAT- TES EN OESTRUS PER- MANENT PAR LESIONS P R E O P T I Q U E S	0,045	4	10,0
	0,045	4	17,2
	0,045	4	18,4
	0,18	4	35,3
	0,18	4	44,9
	0,18	4	49,0
HYPOPHYSES DE RAT- TES PORTEUSES D'AU- T R E S L E S I O N S HYPOTHALAMIQUES	0,045	4	11,2
	0,045	4	11,4
	0,045	4	12,4
	0,045	4	23,4
	0,18	4	22,1
	0,18	4	24,0
	0,18	4	29,6
	0,18	4	31,7

Rats porteurs de différentes lésions hypothalamiques (test la courbe de standardisation du dosage étant obtenue par in-Pergonal).

ECART- INDICE DE T Y P E P R E C I S I O N (σ) (λ)		μg équivalents de Pergonal par hypophyse	μg LIMITES DE équivalents CONFIANCE (moyenne)	
± 2,5				
± 7,3				
± 15,1				
± 12,7				
± 18,4				
± 35,9				
± 2,3		12,5		
± 4,0	0,23	12,3	7,3 - 21,2	10,3
± 16,3		6,2		
± 2,4		12,0	10,4 - 13,8	
± 7,3	0,14	17,8	12,8 - 24,7	
± 9,0	0,20	19,1	12,0 - 30,4	18,0
± 15,5	0,37	12,2	5,2 - 28,7	
± 8,2	0,18	21,1	13,9 - 32,1	
± 1,4	0,03	26,1	24,2 - 28,2	
± 2,4		12,4	10,2 - 15,0	
± 1,5	0,08	12,6	10,4 - 15,2	
± 2,9	0,15	13,7	9,6 - 19,4	
± 5,9	0,42	24,4	9,2 - 64,4	11,9
± 4,4	0,24	6,2	3,6 - 10,8	
± 5,8	0,27	6,7	3,6 - 12,5	
± 7,9	0,25	9,5	5,3 - 16,9	
± 5,6	0,40	10,0	4,0 - 25,2	

TABLEAU VI. Retentissement de lésions préoptiques réalisées à différents stades du cycle oestrien et à différentes heures de la journée sur le blocage de la première ovulation postopératoire et sur le délai d'instauration de l'oestrus permanent.

STADE DU CYCLE OESTRIEN LORS DE LA LÉSION		NOMBRE DE S U J E T S	NOMBRE D'OVULATIONS BLOQUEES	DUREE DU DIOESTRUS APRES LA DERNIERE OVULATION (en jours)	
				moyenne	extrêmes
P R O O E S T R U S	avant midi	5	5	0	
	12 - 13 h.	3	2	11	
	13 - 14 h.	2	2	0	
	14 - 15 h.	3	1	10,5	9 - 12
	15 - 16 h.	5	1	9,2	4 - 15
	après 16 h.	5	0	11,1	6 - 14
O E S T R U S		10	0	13,0	10 - 20
M E T O E S T R U S		5	0	5,7	5 - 6
D I O E S T R U S		12	12	0	

tation du taux des stimulines agissant sur la décharge de FSH (FRF) dans l'éminence médiane d'animaux en oestrus permanent par lésions supraoptiques (Moszkowska et Kordon, 1961). La présence simultanée de taux de FSH hypophysaire et de FRF hypothalamique élevés semble bien impliquer une excrétion accrue de FSH dans la circulation générale ; cette déduction renforce les conclusions que nous avons tirées de l'examen de l'ovaire et du cycle des animaux porteurs de lésions antérieures.

IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'opinion prévaut généralement, depuis la découverte du rôle des structures hypothalamiques dans la gonadostimulation et dans le contrôle de l'ovulation, que les structures hypothalamiques antérieures renferment le centre commandant la décharge cyclique de LH ; le blocage de ce centre par des techniques électrolytiques ou par des techniques chimiques (Barraclough et Gorski, 1961), empêcherait la libération massive de LH responsable de l'ovulation, tout en permettant le maintien d'une sécrétion trophique de cette hormone nécessaire à entretenir l'excrétion des oestrogènes ovariens. Le centre assumant la commande de cette sécrétion trophique serait lui-même situé plus en arrière, au voisinage du noyau arqué (Barraclough et Gorski, 1962).

Flerko (1954, 1957), Flerko et coll. (1960), Flerko et Bardos (1960) ont combattu cette théorie, en affirmant que l'atteinte des fonctions gonadotropes consécutive à des lésions antérieures ne perturbait qu'indirectement, secondairement, la commande de la libération de LH ; pour ces auteurs, l'effet primaire des lésions consisterait dans l'abolition des mécanismes auto-régulateurs de la sécrétion de FSH par leed-back, empêchant ainsi que l'élévation du taux d'oestrogènes circulant ne retentisse sur sa propre cause à l'échelon hypophysaire. Secondairement, cette hyper-activité oestrogénique inhiberait la synthèse ou la libération de LH en quantité suffisante pour

produire l'ovulation. Plusieurs autres résultats militent en faveur d'une hypersécrétion de FSH après lésions antérieures : la puberté précoce peut être obtenue chez le Rat à la suite de lésions supra-optiques réalisées dans les premiers jours de la vie (Donovan et Van Den Werff Ten Bosch, 1959 ; Bogdanove et Schoen, 1959 ; Gellert et Ganong, 1960 ; Elwers et Critchlow, 1960 ; Horowitz et Van Den Werff Ten Bosch, 1962 ; le taux d'oestrogènes circulant est plus élevé chez les animaux porteurs de telles lésions que chez l'animal normal (Cook, 1959 ; Kobayashi et coll., 1959). Citons enfin l'argument indirect offert par les recherches de Donovan et Van Den Werff Ten Bosch (1956), qui ont obtenu, chez la Furette un état d'oestrus en dehors de la saison où il se produit habituellement. Le rétablissement de l'ovulation chez des ratteuses porteuses de lésions supraoptiques sous l'effet d'une ovariectomie bilatérale suivie de la greffe d'un ovaire dans la rate (Desclin et coll., 1962) peut également s'expliquer selon l'hypothèse de Flerko ; la technique de la greffe splénique permet en effet de conserver l'effecteur ovarien pour témoigner d'une ovulation éventuelle, tout en détruisant les oestrogènes produits par cet effecteur avant qu'ils ne parviennent à l'hypothalamus. Enfin, l'hypertrophie utérine observée par certains auteurs chez les animaux en oestrus permanent post-lésionnel (Kovacs et coll., 1959) témoigne aussi d'une hyperactivité FSH ; toutefois, dans nos expériences, nous n'avons pas retrouvé ce phénomène.

Nous reprendrons cette discussion plus en détail dans le chapitre consacré à nos conclusions générales. Retenons seulement, pour l'instant, que dans la théorie classique, le mécanisme de l'ovulation paraît lié aux structures de l'hypothalamus antérieur, à condition bien entendu que l'intégrité de l'éminence médiane ne soit pas affectée.

Les expériences que nous avons relatées nous ont montré que le problème de la localisation topographique des centres responsables de l'ovulation semble plus complexe. Par des modalités sensiblement différentes, que nous tenterons d'élucider dans les chapitres suivants, nous avons observé qu'une variété assez grande de lésions pourrait supprimer l'o-

vulation. Chez les animaux porteurs de lésions supraoptiques, cet effet s'accompagne d'une sécrétion accrue d'oestrogènes par les follicules et d'un développement anormalement élevé des follicules eux-mêmes. Dans les lésions plus postérieures, et singulièrement les lésions pré-mammillaires, le développement folliculaire est au contraire perturbé ; on a alors affaire à un faux oestrus permanent, où l'absence de kératinisation vaginale peut masquer l'aspect monophasique du cycle.

Ces effets convergents de lésions de structures voisines, aboutissant tous au blocage de l'ovulation par des mécanismes différents, permettent d'expliquer certaines des contradictions de la littérature quant à la localisation précise des lésions permettant d'obtenir l'oestrus permanent. En cherchant à confirmer la localisation du centre hypothalamique ovulatoire, les auteurs qui se sont attachés à ce problème chez le Rat ont incriminé tantôt les structures supraoptiques, comme nous venons de la voir, tantôt la partie antérieure du noyau ventro-médian (Hetherington et Ranson, 1940 ; Barrnett et Mayer, 1954 ; Alloiteau, 1956 ; Van Dyke, 1957), tantôt d'autres structures tubériennes (Kobayashi et coll., 1959 ; Flerko, 1960). Enfin, il existe un rapport de localisation du centre ovulatoire dans la région hypothalamique postérieure ; ce travail concerne le Lapin (Sawyer et Robinson, 1956).

En fait, nous avons vu que chacune de ces aires semblait bien avoir une part dans l'ovulation, que ce soit par leur activité intrinsèque ou par l'influence qu'elles exercent indirectement sur d'autres structures.

Outre les modalités différentes d'atteinte de la fonction folliculostimulante, que nous venons de résumer, il est également vraisemblable que la sécrétion de LH n'est pas affectée de la même manière par les divers types de lésions provoquant l'oestrus permanent. Dans certains cas, la sécrétion de base de LH paraît perturbée, voire absente, expliquant ainsi le faible taux de sécrétion d'oestrogènes. A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons également relever la vitesse de destruction moins rapide des corps jaunes dans

le cas des lésions tubériennes ou pré-mammillaires. L'existence d'une lutéolyse active a en effet été rapprochée de la présence de LH par certains auteurs (Astwood, 1941 ; Rothchild, 1965).

Enfin, l'anoestrus observé après lésion de l'éminence médiane s'explique facilement par l'interruption mécanique du flux des stimulines hypothalamiques nécessaires au maintien des fonctions gonadotropes hypophysaires. Il est conforme aux résultats d'Anand et coll. (1957), chez le Rat, de Davidson et coll. (1960a), chez le Chien, et de Laqueur (1955), chez le Chat. La diminution du taux des hormones FSH et LH dans l'hypophyse du Chien à la suite de destructions de l'éminence médiane (Davidson et coll., 1960b) plaide également dans le même sens, ainsi que de très nombreuses observations réalisées chez les Vertébrés Inférieurs, mais qui n'entrent pas dans le cadre de ce travail.

L'hypertrophie hypophysaire observée chez les animaux porteurs de lésions supraoptiques concorde avec les données de Flerko (1958) et Flerko et Bardos (1959). En ce qui concerne l'augmentation du poids hypophysaire consécutif à des lésions de l'hypothalamus postérieur, qui, à notre connaissance, n'a jamais été signalée dans la littérature, il est possible qu'elle soit concomitante de l'hypertrophie surrénalienne que nous avons signalée dans ce groupe.

La baisse de poids surrénalien sous l'effet de destructions de l'éminence médiane est conforme aux résultats de Ganong et coll. (1961), McCann (1953), McCann et Sydnor (1954) et de McCann et Haberland (1960), ainsi qu'aux observations faites après interruption du faisceau hypothalamo-hypophysaire (McCann et Brobeck, 1954).

L'absence de réponse surrénalienne aux lésions de l'hypothalamus antérieur a déjà été relevée dans divers travaux (Endroczi et coll., 1957). Le même groupe de chercheurs (Endroczi et coll., 1956) avait observé une baisse de la teneur de la surrénale en acide ascorbique après lésions de la région prémammillaire ; si cette donnée peut être interprétée comme signe d'hyperactivité surrénalienne, elle est en accord avec la stimulation pondérale de la surrénale que nous avons men-

tionnée après lésions du même type.

Enfin, nous sommes en mesure de confirmer et de préciser les résultats d'Hetherington (1944), de Desclaux et Soulairac (1947) et de Kennedy et Mitra (1963) sur l'obésité consécutive à des destructions du tuber. C'est bien le noyau ventromédian, et en particulier son rebord antéro-externe, qui est responsable de ce trouble de la prise alimentaire et du métabolisme, sans qu'il y ait lieu d'établir un lien direct entre cette dysfonction de la croissance et l'instauration de l'oestrus permanent.

Grâce aux résultats des expériences complémentaires qui font l'objet des chapitres suivants, nous pourrions aboutir à une analyse plus détaillée du retentissement de lésions hypothalamiques différentes sur les fonctions gonadotropes. Mais nous pouvons déjà résumer les principales conclusions des expériences de lésions électrolytiques :

a. Les lésions préoptiques provoquent une hypersécrétion de FSH et d'oestrogènes et, secondairement, un blocage de la décharge ovulante de LH.

b. Les lésions de la région ventromédiane antérieure et du noyau arqué semblent avoir pour effet primaire d'abolir la libération ovulante de LH ; en outre, les lésions arquées altèrent la maturation folliculaire.

c. Les lésions prémammillaires perturbent profondément la sécrétion de FSH et la maturation folliculaire, et suppriment également l'ovulation et la lutéinisation.

d. Les lésions de l'éminence médiane abolissent ou diminuent fortement la sécrétion de FSH et de LH, comme d'ailleurs toutes les autres fonctions antéhypophysaires à l'exception de la fonction prolactinique, entraînant ainsi une atrophie des gonades.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE COMPLEMENTAIRE DU ROLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LE CONTROLE DES FONCTIONS GONADOTROPES: EFFET DE LA STIMULATION ELECTRIQUE

Pour tenter d'analyser plus en détail les mécanismes par lesquels des lésions de structures hypothalamiques différentes, retentissent sur les fonctions génitales, nous avons réalisé une stimulation artificielle de ces structures. Les expériences de stimulation hypothalamique que nous avons effectuées font l'objet du présent chapitre.

I. INTRODUCTION HISTORIQUE

Les premières tentatives pour provoquer, artificiellement, la mise en jeu des structures nerveuses responsables de certains phénomènes endocriniens remontent à Harris (1937). Mais on utilisait à l'époque des courants de stimulation relativement forts ; ces courants irradient et il n'est plus possible de délimiter avec précision les régions stimulées.

C'est Markee et coll. (1946), puis Harris (1948) par une technique très ingénieuse de stimulation à distance, qui observèrent pour la première fois, chez le Lapin, des réponses spécifiques à la stimulation de l'hypothalamus. Depuis, les travaux de Critchlow (1958), Everett et Harp (1960) et Barraclough et Gorski (1961) ont permis de caractériser, chez le Rat, des structures situées dans l'hypothalamus antérieur

dont la stimulation électrique entraîne l'ovulation ; afin de pouvoir distinguer l'ovulation provoquée de l'ovulation cyclique, ces auteurs ont utilisé des animaux dont l'ovulation normale avait préalablement été bloquée par des anesthésiques ou par l'injection de testostérone peu après la naissance, sur la base des observations de Pfeiffer (1936) (Pfeiffer avait montré qu'une injection de testostérone pratiquée entre le 5e et le 10e jour de la vie entraînait, chez la Ratte, l'oestrus permanent et l'abolition de la lutéogénèse).

Entre temps, Christian et Markee (1958), avaient démontré que la stimulation électrique produisait un effet sur l'ovaire et la sphère génitale par voie humorale et par l'intermédiaire de l'hypophyse, et non par les efférences nerveuses de l'hypothalamus, en parvenant à provoquer l'ovulation chez des animaux à section médullaire.

II. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé des stimulations aiguës et des stimulations chroniques. Pour les expériences aiguës, nous avons utilisé des animaux dont l'ovulation avait préalablement été bloquée par la testostérone ; les expériences chroniques ont été conduites sur des animaux adultes normaux et sur des animaux en oestrus permanent par la testostérone.

Expériences aiguës

Les animaux ont reçu des doses de 2 et 5 mg de propionate de testostérone cinq jours après la naissance (dans la souche que nous avons utilisée, des injections plus tardives ont donné des résultats moins constants). A partir de la date de l'ouverture vaginale, l'oestrus permanent est vérifié par des frottis quotidiens. A l'âge de 2 à 3 mois, les sujets reçoivent un prétraitement sous forme d'une injection de progestérone ou d'un stéroïde à action anti-ovulatoire (Enovid).

Barracclough et Gorski (1961) ont en effet montré que la progestérone sensibilise les animaux à la stimulation ; chez les animaux bloqués par une forte dose de testostérone, la stimulation du noyau arqué ne provoque l'ovulation qu'après un traitement par la progestérone.

Nous avons eu recours aux pré-traitements suivants :

- progestérone (2 mg) 72 heures avant la stimulation (technique de Barracclough et Gorski);
- progestérone (25 mg) dans les mêmes conditions ;
- progestérone (2 mg) 24 heures avant la stimulation ;
- Enovid (2 mg) 72 heures avant la stimulation.

Vingt-quatre à soixante-douze heures après le prétraitement, les animaux sont anesthésiés à l'éther et fixés dans l'appareil stéréotaxique. L'électrode est mise en place dans les mêmes régions et avec la même technique que dans nos expériences de lésions (voir chapitre 1). La stimulation électrique de l'hypothalamus a été systématiquement réalisée entre 2 et 4 heures de l'après-midi, afin de nous placer dans des conditions de sensibilité constante du complexe hypothalamo-hypophysaire ; en effet, divers auteurs ont pu montrer que l'ovaire semblait avoir une sensibilité différente, même aux hormones gonadotropes exogènes, selon l'heure de la journée (Lawton et Schwartz, 1965), chez les sujets normaux et chez les animaux impubères.

Nous avons utilisé des électrodes bipolaires de 40/100e de diamètre fabriquées au laboratoire. La stimulation a été effectuée grâce à un stimulateur de Grass à impulsions carrées ; les paramètres de stimulation que nous avons choisis sont semblables à ceux de la plupart des auteurs (durée d'impulsion : 0,3 msec ; fréquence 100 impulsions/sec. ; tension : 2 à 10 volts selon la résistance du tissu, intensité : 10 à 100 microampères, l'énergie étant maintenue aux environs de 250 μW). Une stimulation intermittente a été maintenue sur une polarité (impulsions positives sur le pôle central) pendant 15 secondes, puis inversée (impulsions positives sur le pôle

périphérique) pendant la même durée ; le temps total de stimulation a été de 15 minutes à raison de 45 secondes de stimulation par minute.

L'ovaire gauche a été prélevé systématiquement au moment de la mise en contention des animaux, l'ovaire droit étant prélevé au moment du sacrifice, 48 heures plus tard. Les organes ont été pesés et fixés de la même manière que pour les sujets lésés ; le cerveau, fixé au formol et coupé en série à congélation, a été examiné pour localisation de l'électrode.

Parallèlement, nous avons prélevé et pesé les ovaires d'animaux non stimulés à 48 heures d'intervalle, pour mesurer l'hypertrophie ovarienne compensatrice dans ces délais, et pouvoir ainsi juger de la validité des différences pondérales provoquées par la stimulation électrique.

L'examen histologique du cerveau nous a également permis d'évaluer "le seuil lésionnel" des paramètres de stimulation que nous avons utilisés ; les animaux chez qui le passage du courant avait provoqué des lésions ont été éliminés.

Expériences chroniques

Nous avons pratiqué ces expériences sur des animaux en oestrus permanent par la testostérone et prétraités comme pour les expériences aiguës, ainsi que sur des animaux normaux d'âge comparable présentant des cycles réguliers de 4 à 5 jours.

Sous anesthésie au nembutal (35 mg/kg) les sujets ont été mis en contention dans l'appareil de Horsley Clarke. La peau du crâne a été largement incisée, l'os nettoyé à l'aide d'une rugine sur presque toute la surface des pariétaux et des frontaux. Les électrodes bipolaires à implantation, très fines (cuivre - acier de 40/100 de mm. de diamètre), ont été fixées à une tige métallique par une soudure en cire à cacher et mises en place par la même technique que dans les expériences précédentes ; le segment dépassant hors du crâne est alors noyé dans du ciment dentaire (Texton) de manière que seule l'extrémité, portant des micro-soudures établissant le contact entre les deux pôles de l'électrode et deux fils d'acier isolés de 18/100 de mm., reste libre. Après

solidification du ciment, des prises miniaturisées sont soudées aux fils de raccordement, fixées sur le crâne à l'aide de fil de fer fin, arrimées à deux petites vis insérées latéralement dans le crâne ; l'ensemble est ensuite recouvert de ciment, les contacts étant protégés par un capuchon de silastène, et la peau est agrafée autour de la prise qui se présente comme une petite cheminée.

Les animaux sont laissés quelques jours sans traitement, pour qu'ils se remettent de l'opération ; le cycle normal est, dans la règle, très rapidement rétabli.

Au cours de la stimulation, les animaux ont toujours été laissés libres et non anesthésiés dans de petites cages. Après branchement de la micro-prise des animaux sur le stimulateur par l'intermédiaire d'un conduit souple, une stimulation quotidienne a été appliquée, pendant une semaine, entre 2 et 4 heures de l'après-midi pour les mêmes raisons que nous avons énoncées à propos de la stimulation aiguë, et avec les mêmes paramètres électriques que ci-dessus.

Avant la première stimulation, l'ovaire gauche a été prélevé pour servir de témoin à l'autre, laissé en place jusqu'à la fin de l'expérience. Deux jours après la dernière stimulation, les animaux ont été autopsiés, l'ovaire droit pesé et fixé avec les autres organes, selon le même schéma que dans l'expérience des lésions.

III. RESULTATS

1. Effet du traitement précoce par la testostérone

Pratiquée au cinquième jour après la naissance, l'injection de testostérone a provoqué un blocage total et irréversible de l'ovulation chez tous les animaux traités (101 cas). Ce blocage s'est accompagné d'une forte inhibition de la croissance ovarienne, comme en témoigne le poids de l'ovaire des animaux traités (tableau VII) inférieur même à celui des ovaires des animaux en oestrus permanent par lésions hypothala-

miques (différence très hautement significative).

L'examen de la structure ovarienne de ces animaux révèle une altération de la maturation folliculaire (fig. 26) ; l'indice de développement folliculaire de ce groupe reste constamment inférieur à 2.

Le tissu interstitiel est également très atteint ; son volume total est faible, et les cellules en "rayons de roue" y sont extrêmement abondantes. Fonctionnellement, ce faible développement ovarien et l'immaturité de la plupart des follicules se sont traduits par un oestrus intermittent et non permanent ; l'ovulation ne s'est évidemment jamais produite, mais les frottis vaginaux contenaient plus fréquemment des leucocytes dans les autres groupes d'oestrus permanents (12% des animaux en anoestrus vaginal et indice moyen de kératinisation égal à 0,72)(tableau II).

L'importance de ces perturbations de la fonction ovarienne doit sans doute être mise au compte des fortes doses de testostérone que nous avons utilisées ; il n'eût pas été utile d'en injecter autant pour obtenir l'oestrus permanent, comme l'ont bien montré Barraclough (1959) et Barraclough et Gorski (1962), qui, par des doses beaucoup plus faibles (jusqu'à 50 µg) ont provoqué un blocage de la décharge ovulante de LH. Mais nous allons voir que l'intensité du blocage réalisé dans nos expériences nous a permis de mettre en évidence des phénomènes de maturation folliculaire très prononcés sous l'effet de certaines stimulations, phénomènes qu'il n'eût pas été possible de mettre en évidence si les animaux avaient présenté d'emblée une maturation folliculaire normale.

2. Effet de la stimulation hypothalamique aiguë

Stimulation de l'hypothalamus antérieur et du tuber

La stimulation aiguë de la région du noyau suprachiasmatique ou du tuber ne nous a jamais permis d'obtenir l'ovulation et la lutéinisation décrite par divers auteurs (Critchlow, 1958, chez l'animal normal ; Everett et Harp, 1960, après blocage de l'ovulation spontanée par anesthésie ; Barraclough

TABLEAU VII. Effet de la stimulation électrique aiguë de différentes structures de l'hypothalamus sur le poids de l'ovaire, de l'utérus et de la surrénale.

STRUCTURE STIMULEE	NOMBRE D'ANI- MAUX	POIDS OVARIEN MOYEN avant sti- après sti- mulation + mulation++		UTERUS (mg)	SURRE- NALES (mg)
TÉMOINS ¹	17	9,6±2,7 ²	9,3±0,7	260±82	61,4±12,1
PREOPTIQUE LATÉRALE	6	8,6±2,8	11,1±2,0	235±19	56,0±4,7
PREOPTIQUE MÉDIANE	12	11,7±2,0	11,5±1,8	267±21	67,6±4,2
VENTROMÉDIAL ANTÉRIEUR	23	10,8±2,6	10,7±1,1	263±19	59,2±4,1
VENTROMÉDIAL POSTÉRIEUR	20	10,7±5,3	19,3±1,9	331±29	46,5±9,2
PRÉHYPOTHALAMIQUE MÉDIAN	11	12,3±4,8	17,2±2,5	352±50	75,1±6,4
PRÉHYPOTHALAMIQUE LATÉRAL	19	12,0±3,1	11,0±1,0	248±12	62,0±2,7

+ Poids de l'ovaire gauche témoin (en mg) prélevé avant la stimulation électrique.

++ Poids de l'ovaire droit (en mg) prélevé 48 heures après la stimulation électrique.

¹ Sujets stimulés dans l'hypothalamus dorso-latéral ou hors de l'hypothalamus.

² ± erreur-type (σ).

CALCUL D'ERREUR : Différences de poids de l'ovaire gauche (témoin) et des surrénales non significatives; différences pondérales significatives pour l'ovaire droit (stimulé) (au seuil $p = 0,999$) et pour l'utérus (au seuil $p = 0,95$).

TABLEAU VIII. Effet de la stimulation aiguë de différentes structures hypothalamiques sur le poids de l' ovaire, étudié par l' analyse de covariance du poids de l'ovaire prélevé après stimulation par rapport au poids de l' ovaire témoin prélevé avant l' intervention.

STRUCTURE STIMULEE	NOMBRE D' ANI- MAUX	POIDS OVARIEN AJUSTE $\bar{Y}$	DUNNETT
TEMOINS ^Δ	17	11,3±0,3	†
PREOPTIQUE LATÉRALE	6	14,6±0,9	3,413 ¹
PREOPTIQUE MÉDIANE	12	10,6±0,4	1,566 ⁰
VENTROMÉDIAL ANTÉRIEUR	23	11,4±0,7	0,119 ⁰
VENTROMÉDIAL POSTÉRIEUR	20	16,2±0,9	4,882 ²
PRÉMAMILLAIRE MÉDIAL	11	13,9±0,9	2,636 ⁰ _§
PRÉMAMILLAIRE LATÉRAL	19	9,9±0,5	2,370 ⁰

⁰ non significatif

¹ significatif au seuil de $p = 0,95$

² significatif au seuil de $p = 0,99$

Δ témoins porteurs d'une électrode non soumise au passage du courant (sham operated)

† signification des différences des moyennes $\bar{Y}_m$ des animaux traités par rapport à la moyenne des témoins

§ différence significative au seuil de $p = 0,99$ par rapport au groupe prémillaire latéral.

TABLEAU IX. Effet des prétraitements sur le poids de l'ovaire, de l'utérus et des surrénales d'animaux stérilisés par la testostérone.

PRE TRAITEMENT	NOMBRE D' ANI- MAUX	OVAIRE GAUCHE mg (+)	OVAIRE DROIT mg (++)	UTERUS mg	SURRENALES mg
0 (témoins)	16	15,8±4,5 ¹	16,0±4,1	301±34	61,6±8,9
ENOVID (2mg)	27	14,4±1,3	14,2±4,1	264±28	74,5±2,5
PROGES TERONE (2mg)	44	11,6±0,6	12,1±1,5	268±13	62,4±2,5
PROGES TERONE (25mg)	20	7,9±0,3	7,9±1,6	228± 7	52,9±3,4

+ Ovaire prélevé avant la stimulation électrique

++ Ovaire prélevé après la stimulation électrique

¹ ± erreur-type(σ)

Calcul d' erreur:

Ovaire gauche: $F\delta$ (rapport des carrés moyens de l'erreur) = 6,01 pour 4 et 103 degrés de liberté (significatif au seuil de $p = 99,9$ pour cent).

Ovaire droit: $F\delta = 4,30$ (significatif au seuil de $p = 99,9$ pour cent).

Utérus: $F\delta = 6,56$ (significatif au seuil de $p = 99,9$ pour cent)

Surrénales: $F\delta = 11,51$ (significatif au seuil de $p = 99,9$ pour cent).

et Gorski, 1961, sur une préparation analogue à la nôtre), en réponse à la stimulation de l'hypothalamus antérieur (0 cas de lutéinisation sur 12 pour la région suprachiasmatique, et 0 sur 23 pour la partie antérieure du noyau ventromédian et le noyau arqué)(tableau VII). Le poids de l'ovaire droit n'est pas modifié par rapport à celui de l'ovaire gauche témoin prélevé avant la stimulation ; l'intervention est également restée sans effet sur le poids de l'utérus et des surrénales (tableaux VII et VIII). La structure de l'ovaire n'a subi aucune modification. Seule la stimulation de l'aire préoptique latérale a entraîné un léger accroissement pondéral de l'ovaire, que l'analyse de covariance permet d'apprécier (tableau VII); mais cet accroissement n'est pas non plus lié à des modifications structurales de l'ovaire. Nous discuterons plus loin la signification de cet échec de la stimulation électrique de l'hypothalamus antérieur à provoquer l'ovulation.

Stimulation de l'hypothalamus postérieur

Contrairement aux groupes précédents, la stimulation de la partie postérieure du noyau ventromédian et de la région mammillaire provoque une augmentation pondérale importante de l'ovaire ; cette réaction est d'autant plus frappante qu'elle est déjà manifeste au bout de 48 heures. (tableaux VII et VIII).

Histologiquement, cette hypertrophie spectaculaire ne correspond jamais à la formation de corps jaunes, mais à une croissance brutale des follicules ovariens. Les follicules de l'ovaire témoin, prélevé juste avant la stimulation, sont petits et les follicules de Graaf peu nombreux (fig. 26). Sous l'effet de la stimulation, ils prennent en 48 heures une très grande taille, de l'ordre de 1000 μ , comparable à celle que nous avons observée pour les follicules kystiques d'animaux porteurs de lésions antérieures.

L'indice moyen de développement folliculaire de ces animaux atteint la même valeur qu'après lésion de l'hypothalamus antérieur (tableau II).

Le tissu interstitiel semble peu affecté par la stimulation

Le poids de l'utérus et le poids des surrénales sont significativement augmentés chez les animaux stimulés dans l'hypothalamus postérieur (tableau VIII).

3. Effet des prétraitements

Les prétraitements que nous avons utilisés ont eu un effet net sur le poids de l'ovaire prélevé avant la stimulation (tableau IX). La progestérone a entraîné une régression pondérale de l'ovaire ; cette régression est faible après administration d'une dose unique de 2 mg., et beaucoup plus marquée après administration de 25 mg par animal. L'Enovid ne semble pas avoir eu d'action sur le poids de l'ovaire, comparable à celui des animaux non prétraités.

Nous avons vu que, pour certaines localisations de l'électrode, la différence de poids ovarien est considérablement accusée par la stimulation (comparaison des moyennes de poids d'ovaires avant et après stimulation, tableau VIII). Il n'en va pas de même pour l'effet des prétraitements ; l'analyse statistique nous montre (tableau IX) que l'écart entre les poids de l'ovaire gauche et de l'ovaire droit demeure constant, quel que soit le groupe de prétraitements. Cela nous montre que les prétraitements n'ont exercé aucune facilitation sur la réponse ovarienne à la stimulation (l'administration d'une forte dose de progestérone semble même, au contraire, rendre l'ovaire totalement irréactif à la stimulation. Mais, dans ce cas, l'atrophie ovarienne consécutive au prétraitement explique que l'ovaire ne puisse plus répondre). Le prétraitement par la progestérone n'a pas davantage facilité l'ovulation obtenue par d'autres auteurs en réponse à la stimulation de l'hypothalamus antérieur, comme nous l'avons relevé au paragraphe précédent. Ce résultat est donc, lui aussi, en contradiction avec ceux de Barraclough et Gorski (1962) ; nous tenterons d'expliquer cette contradiction dans la discussion de nos résultats.

Le prétraitement par la progestérone a affecté le poids des cornes utérines en raison inverse de la dose administrée. Malgré l'action trophique propre de cette hormone sur l'u-

térus, son principal effet a donc été, en l'occurrence de s'opposer à la libération des oestrogènes qui, agissant synergiquement avec la progestérone, auraient dû stimuler et non inhiber la croissance utérine (tableau IX).

L'Enovid n'a pas eu d'action sur le poids de l'utérus.

Enfin, la surrénale s'est également ressentie du prétraitement par la progestérone : le poids surrénalien est d'autant plus bas que la dose administrée est plus forte.

4. Effet de la stimulation chronique de l'hypothalamus

Sujets stérilisés par l'injection post-natale de testostérone

La stimulation chronique de l'hypothalamus postérieur nous a permis de confirmer les résultats des expériences aiguës. Ce sont les électrodes implantées dans la région postéro-latérale (entre 0,8 et 1,2 mm de la ligne médiane) qui nous ont donné les meilleurs résultats : une augmentation caractéristique du poids de l'ovaire (tableau X) accompagnée par une croissance folliculaire plus marquée que celle obtenue sous l'effet d'une stimulation unique.

En outre, la stimulation de l'hypothalamus antérieur nous a permis de vaincre le blocage testostéronique de l'ovulation et de produire la lutéinisation, contrairement aux résultats que nous avait donné la stimulation unique (tableau X). Par la répétition de la stimulation nous avons donc pu retrouver, même chez des animaux bloqués par des doses importantes de testostérone et en l'absence de facilitation progestéronique, les résultats obtenus par d'autres auteurs par la stimulation aiguë d'animaux présentant une perturbation moins accusée de la commande de l'ovulation.

Le poids de l'utérus est augmenté par la stimulation répétée de l'hypothalamus postérieur parallèlement à l'activation du développement folliculaire ; observé chez ces animaux ; il n'est pratiquement pas modifié par la stimulation de l'hypothalamus antérieur (tableau X).

TABLEAU X. Effet de la stimulation chronique de l'hypothalamus sur l'ovulation, le frottis vaginal, la pseudogestation et le poids de l'ovaire et de l'utérus.

REGION STIMULEE	NOMBRE D'ANIMAUX	NOMBRE D'OVULATIONS DUES à la STIMULATION	CROISSANCE FOLLICULAIRE	OESTRUS perman.		NOMBRE D'ANIMAUX PSEUDOGESTANTS	POIDS OVAIRE (mg)		POIDS DE L'UTERUS (mg)
				avant la stimulation	après la stimulation		+	++	
							Ovaire gauche	Ovaire droit	
<i>Animaux stérilisés par la testostérone</i>									
préoptique médiane	3	3	0	3	0		10,4 ±5,3	20,4 ±8,1	308 ± 64
préoptique latérale	2	0	0	2	1		14,7 ±2,5	20,5 ±6,0	430 ± 94
préma- millaire	5	0	+	5	4		9,2 ±5,7	13,1 ±7,3	262 ± 63
<i>Animaux normaux</i>									
préoptique médiane	5	4	0	0	0	2	21,1 ±10,3	36,3 ±13,8	332 ±140
préma- millaire	4	0	+	0	4	0	20,7 ±13,6	19,6 ±3,6	524 ±195

+ Poids de l'ovaire prélevé après l'implantation de l'électrode, mais avant la stimulation électrique.

++ Poids de l'ovaire prélevé 48 heures après la dernière stimulation répétée de l'hypothalamus.

TABLEAU XI. Influence de lésions hypothalamiques différentes sur la sensibilité ovarienne à l'injection intraveineuse de 2,5 µg de LH, avec ou sans administration préalable de 2 mg de Progestérone.

STRUCTURE LÉSÉE	PROVOQUE (ovulation)			RÉPONSE FACILITÉE PAR LA PRO- GESTÉRONE
	NOMBRE D'ANIMAUX INJECÉS	NOMBRE D' OVULATIONS	CAS DE NON OVU- LATION	
PREOPTIQUE	11	9	2	6/7
ARQUÉE	10	1	9	
VENTROMÉDIANE	12	10	2	
PREMILLAIRE	5	3	2	

TABLEAU XII. Dioestrus vaginal et pseudogestation après ovulation spontanée ou provoquée chez des sujets lésés dans différentes structures de l'hypothalamus (voir explications dans le texte).

STRUCTURE LÉSÉE	OVULATION SPONTANÉE ¹			OVULATION PROVOQUÉE		
	nombre d'ovulations	dioestr positives	déci- duomes	nombre d'ovulations	dioestr positives	déci- duomes
PREOPTIQUE	5	4	4	20	17	5 ³
ARQUÉE et VENTROMÉDIANE	13	9	7	20	17	5 ³

¹ Ovulation postopératoire spontanée des animaux lésés au moment du proœstrus ou de l'œstrus.

² Nombre de réponses positives au test du déciduome traumatique pratiqué chez les sujets présentant un dioestrus postovulatoire.

³ 5 déciduomes traumatiques positifs obtenus sur 6 animaux.

Sujets normaux

La stimulation de l'hypothalamus postéro-latéral a également entraîné, chez les sujets normaux, une croissance folliculaire très importante. Sous l'effet de la stimulation, l'ovaire subit une évolution tout à fait comparable à celle des animaux porteurs de lésions suprachiasmatiques ; les corps jaunes disparaissent très rapidement et semblent donc soumis à la même lutéolyse active que nous avons observée après lésion antérieure. Les follicules prennent un aspect kystique et atteignent une grande taille (fig. 30 et 31). La disparition totale des corps jaunes explique que le poids de l'ovaire n'augmente pas, malgré l'accroissement notable du nombre et de la taille des follicules (tableau X).

En outre, trois jours après la première stimulation, les animaux entrent en oestrus vaginal permanent et le restent jusqu'à l'autopsie. Cet oestrus permanent s'accompagne d'une élévation significative du poids des cornes utérines, qui semblent ainsi plus sensibles à l'hypersécrétion d'oestrogènes consécutive à la stimulation postérieure chez l'animal normal que chez l'animal bloqué par la testostérone.

Ces effets doivent bien être mis au compte de la stimulation électrique et ne sauraient être imputés à la seule présence de l'électrode dans les structures hypothalamiques postérieures. En effet, nous avons systématiquement laissé les électrodes en place sans y faire passer de courant pendant 6 à 10 jours après l'implantation. L'ovaire gauche, prélevé à la fin de ce délai et juste avant la première stimulation électrique (fig. 30) sert ainsi de témoin à l'autre, prélevé à la fin de l'expérience (fig. 31). Or, pendant le délai séparant l'implantation de l'électrode de la première stimulation, nous avons vérifié par laparotomie exploratrice et par l'examen du frottis vaginal qu'il ne survenait aucune modification de la structure de l'ovaire ou du cycle oestrien.

La stimulation répétée de l'hypothalamus antéro-médian nous a permis d'observer un phénomène intéressant, qui ne s'était pas manifesté chez l'animal stérilisé. Sous l'influence

du traitement, nous avons obtenu une lutéinisation massive de l'ovaire, avec maintien de corps jaunes fonctionnels présentant une apparence semblable à celle des corps jaunes de pseudogestation. Le frottis reste alors en dioestrus pendant une durée comparable à celle de la pseudogestation normale (13 jours), et nous avons vérifié par le test du déciduome traumatique que ces corps jaunes sécrétaient effectivement de la progestérone. Comme au début de la gestation ou de la pseudogestation, le poids ovarien de ces animaux subit une augmentation très marquée (tableau X), due à la présence de nombreux gros corps jaunes fonctionnels.

Dans ce cas également, nous avons vérifié l'absence d'effet de l'implantation d'électrodes lorsqu'on n'applique aucun courant de stimulation.

IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le fait le plus important mis en évidence par l'examen des données que nous venons d'énoncer nous paraît être l'augmentation frappante de la taille des follicules et la maturation folliculaire rapide obtenues sous l'effet de stimulations de la région postérieure de l'hypothalamus. Nous avons vu, en décrivant les résultats des expériences de lésions, que les destructions affectant le noyau ventro-médian, et singulièrement la région pré-mammillaire inhibaient la croissance folliculaire. Par une technique inverse, la stimulation, nous voyons ici qu'il est possible d'obtenir un résultat opposé : la stimulation brutale de cette même croissance. Ces deux arguments convergent et nous pouvons logiquement en conclure que des structures localisées dans l'hypothalamus postérieur, situées à la limite du noyau ventro-médian postérieur et du noyau pré-mammillaire et plus paramédianes que médianes contiennent des centres responsables de la sécrétion de FSH.

La mise en évidence de ce phénomène a principalement été rendue possible par le fort blocage de la fonction ovarienne que nous avons obtenu par administration post-natale de doses

élevées de testostérone : ce blocage a permis de renforcer le contraste entre follicules non stimulés et stimulés (fig. 21 et 22).

Ce même blocage explique l'impossibilité où nous nous sommes trouvés de provoquer l'ovulation par des stimulations décrites comme efficaces par les autres auteurs, parce que le développement folliculaire des animaux traités par de fortes doses de testostérone est inhibé ; les follicules présentent par conséquent une moins bonne réponse à l'injection de LH. Nous avons vérifié cette hypothèse en injectant de la LH exogène à des animaux présentant un faible développement folliculaire ; ces expériences seront exposées dans le chapitre suivant. Relevons cependant que l'ovulation et la lutéinisation, qui n'ont pas pu être obtenues chez ces animaux par la stimulation aiguë, restent possibles à condition que la stimulation soit répétée plusieurs fois. Par une technique différente, Everett (1965) vient également de montrer que la stimulation électrique de l'hypothalamus antérieur provoque d'autant plus sûrement l'ovulation qu'elle dure plus longtemps et qu'elle irradie davantage. De notre expérience, nous pouvons conclure que les mécanismes de l'ovulation semblent plus difficiles à mettre en jeu lorsque le blocage par la testostérone est très accusé ; mais leur intégrité demeure puisqu'ils sont toujours capables de répondre à une stimulation prolongée.

La stimulation de l'hypothalamus antéromédian des animaux normaux entraîne une pseudogestation et, donc, une sécrétion prolactinique accrue. Une réponse du même ordre (activation de la glande mammaire) a déjà été signalée par Sawyer et coll. (1960) chez le Lapin, mais après stimulation d'une structure différente (l'éminence médiane postérieure) ; Masqood et Meites (1961) avaient obtenu le même effet par une stimulation électrique intense de la tête, mais cette expérience ne permet aucune conclusion quant à la localisation des structures stimulées. L'élévation de la sécrétion de LTH a été obtenue, dans notre travail, par stimulation d'une région plus ventrale que la zone dont la destruction, réalisée par Flerko (1954), Flerko et Bardes (1959) et Cook (1959), avait entraîné l'apparition d'un état évoquant la pseudogestation. Ces auteurs n'étaient

cependant parvenus que dans de très rares cas à obtenir un déciduome traumatique.

L'augmentation du poids de l'utérus après stimulation aiguë ou chronique du noyau ventromédian postérieur et de la région pré-mammillaire, ainsi que le frottis d'oestrus permanent obtenu par stimulation chronique d'animaux normaux, indiquent que ces structures exercent une action trophique non seulement sur la maturation folliculaire, mais également sur le pouvoir sécrétoire des follicules. L'élévation de la sécrétion d'oestrogènes résultant de la stimulation postérieure peut en effet être appréciée au niveau de l'utérus (tableaux VIII et X), même dans le délai relativement court (48 heures) des expériences aiguës.

L'augmentation de poids des surrénales après stimulation postérieure concorde avec les observations de De Groot et Harris (1950) qui ont décrit, après le même type d'intervention, une lymphopénie analogue à celle du stress, ainsi qu'avec les résultats d'Endrőczi et coll. (1956) qui ont mentionné une chute de l'acide ascorbique surrénalien après stimulation du tuber et de la région mammillaire.

L'action inhibitrice de la progestérone sur le développement ovarien a sans doute son point d'impact au niveau de l'hypothalamus ; il en résulte une réduction de la sécrétion de FSH, de LH ou des deux hormones (Sawyer et Everett, 1959 ; Van Rees, 1958), qui explique l'atrophie ovarienne obtenue sous l'effet des prétraitements. Mais il convient de souligner que, contrairement aux résultats déjà cités de Barraclough et Gorski, la progestérone n'a exercé aucune facilitation sur la réponse ovarienne.

Relevons finalement l'intérêt de l'analyse statistique de covariance dans l'étude des modifications du poids ovarien sous l'effet de la stimulation. Le coefficient de corrélation entre les poids des ovaires gauche et droit est excellent (0,87), et le gain statistique de la méthode (407 %) montre que l'efficacité de l'analyse est quatre fois supérieure à celle d'une analyse de variance. Le retentissement de la stimulation se trouve donc ainsi mis en lumière avec davantage de précision.

CHAPITRE III

ETUDE DE LA SENSIBILITE OVARIENNE ET DE L'ACTIVITE DU CORPS JAUNE APRES LESIONS HYPOTHALAMIQUES

Dans ce chapitre, nous allons exposer des expériences visant à préciser les modalités d'atteinte des fonctions gonadotropes sous l'effet des lésions décrites dans le chapitre I. Ces recherches ont été conduites pour tenter de déterminer:

-l'évolution de la réactivité ovarienne à quelques hormones gonadotropes exogènes chez les animaux où l'ovulation avait été bloquée par différents types de lésions (tests fonctionnels de la sensibilité ovarienne);

-le pouvoir sécrétoire du corps jaune chez les animaux de nos divers groupes expérimentaux présentant des périodes prolongées et intermittentes de dioestrus vaginal (tests fonctionnels de l'activité du corps jaune).

I. REACTIVITE DE L'OVAIRE DES ANIMAUX LESES EN OESTRUS PERMANENT A L'HORMONE DE LUTEINISATION

1. Matériel et méthodes

Quarante-deux animaux dont l'ovulation avait été bloquée par l'une des lésions décrites au chapitre I ont subi une ovariectomie unilatérale un mois après la lésion, après vérification de l'oestrus vaginal permanent. Le même jour, ils ont reçu 2,5 µg de LH (lot NIH-S3), par voie intraveineuse; l'injection a toujours été réalisée entre 2 et 4 heures de l'après-midi pour des raisons que nous avons déjà exposées au

chapitre précédent.

Le lendemain, une laparotomie exploratrice des sujets injectés a été pratiquée sous anesthésie légère à l'éther ; l'ovaire a été examiné sous binoculaire et l'oviducte prélevé pour recherche des oeufs éventuellement pondus par l'ovaire, selon la technique décrite par Everett (1949).

Au bout de deux semaines les animaux ont reçu soit une injection d'un mg de progestérone, soit une injection de 1000 U.I. de gonadotrophine sérique (PMS), pour rechercher un éventuel effet facilitateur sur la réponse de l'ovaire à LH. Vingt à trente six heures plus tard dans le cas de la progestérone et 60 à 70 heures plus tard dans le cas de la gonadotrophine sérique, les animaux ont été soumis à une injection de LH à la même dose et dans les mêmes conditions que ci-dessus. Cinq sujets traités par la progestérone et dix par la PMS n'ont toutefois pas reçu de LH ; ils ont été conservés à titre de témoins, pour déterminer si la progestérone ou la PMS pouvaient suffire, à elles seules, à provoquer l'ovulation.

Quarante-huit heures après la deuxième injection de LH, les animaux ont été sacrifiés et leurs organes prélevés, pesés et fixés comme indiqué dans les chapitres précédents.

2. Résultats

La réponse des animaux à l'injection de LH dépend de la lésion hypothalamique qu'ils ont reçue, comme le montre le tableau XI. Les ovaires des animaux en oestrus permanent à la suite de lésions supraoptiques ou de lésions du noyau ventromédian antérieur, ont presque tous formé des corps jaunes sous l'effet de la LH exogène (9 cas sur 11 après lésion supraoptique et 10 cas sur 12 après lésion ventromédiane). Cette lutéinisation n'est cependant pas tout à fait comparable à celle du cycle normal : les ovocytes ne sont que très rarement libérés dans l'oviducte (3 cas sur 19 ovulations dans les 2 groupes précités). A l'examen histologique, on retrouve les ovocytes inclus dans le corps jaune en formation (fig. 32), qui se présente généralement sous forme de méroxanthosome ou faux corps jaune à la suite d'une lutéinisation thécale ou théco-

interstitielle (fig. 33).

Les animaux lésés dans la région du noyau arqué, en revanche, répondent très médiocrement à la LH exogène (une ovulation sur 10 animaux traités seulement) (tableau XI).

Quant au groupe des animaux porteurs de lésions de la région pré-mammillaire, il occupe une position intermédiaire avec 3 cas de lutéinisation sur 5 sujets traités (tableau XI). A la suite de l'ovulation provoquée par l'injection de LH, les animaux porteurs de lésions ventromédianes et postérieures ont présenté un dioestrus vaginal prolongé.

Prétraitement par la progestérone

Pour savoir si les ovaires qui n'avaient présenté aucune trace de lutéinisation après injection de LH pouvaient récupérer une sensibilité normale à cette hormone par un traitement préalable à la progestérone, nous avons injecté 1 mg de progestérone la veille ou l'avant-veille de l'administration de LH. Dans ces conditions, la plupart des animaux qui n'avaient pas répondu à la LH seule ont ovulé (6 cas sur 7) (tableau XI). Les deux délais que nous avons respectés entre l'injection de progestérone et l'injection de LH (20 et 36 heures) ne semblent pas influencer la réponse encore que le seul échec enregistré (1 animal porteur de lésions de la région arquée) fasse partie du groupe des animaux prétraités 36 heures avant l'injection de LH.

Les animaux qui avaient répondu à l'injection de LH seule ont également répondu en présence de progestérone (5 cas sur 5).

En revanche, la progestérone s'est révélée incapable, à elle seule, de provoquer la lutéinisation des follicules ovariens (5 échecs sur 5).

Prétraitement par la gonadotrophine sérique

L'injection de gonadotrophine (100 U.I. de PMS par voie sous-cutanée), sans aucun autre traitement, a suffi à provoquer la lutéinisation chez tous les sujets qui avaient déjà répondu à l'injection de LH seule (5 cas sur 5). Chez les autres animaux, elle s'est révélée efficace dans 2 cas sur 5 seulement ; mais elle a eu une action facilitatrice sur la réponse

à LH chez 5 sujets sur 5 qui n'avaient pas réagi au seul traitement par LH (tableau XI).

3. Discussion

L'ovaire des animaux porteurs de lésions supraoptiques ou ventromédianes conserve donc le pouvoir de répondre à LH. En revanche, les animaux porteurs de lésions prémammillaires et, surtout, de lésions du noyau arqué n'en sont plus capables. Cette perte de sensibilité ne paraît pas liée au développement préalable des follicules, puisque les animaux porteurs de lésions du noyau ventromédian, de même que certains animaux à lésions postérieures, dont nous avons vu qu'ils ne présentent qu'un faible développement folliculaire, conservent intacte la capacité de former des corps jaunes après traitement par l'hormone de lutéinisation.

Injectée seule, la progestérone s'est révélée sans action. Cette observation est contraire à celles de Greer (1953) et d'Alloiteau (1954), qui avaient obtenu le rétablissement du cycle d'animaux lésés par des injections répétées de progestérone, sans toutefois vérifier si le cycle ainsi rétabli était anovulaire ou normal. Cette contradiction peut toutefois être surmontée si l'on tient compte que Greer et Alloiteau n'ont obtenu de cycles, qu'ils soient vaginaux ou ovariens, que par un traitement prolongé à la progestérone.

De toute manière, l'échec de la progestérone seule à rétablir l'ovulation dans nos conditions expérimentales semble exclure une médiation hypothalamique ou même hypophysaire de la facilitation observée en présence de progestérone et de LH. La seule explication que nous puissions fournir à ce phénomène est que la progestérone a facilité la lutéinisation au niveau de l'ovaire lui-même.

Mais nous voyons que la progestérone, dans presque tous les cas s'est révélée capable de rétablir une réponse normale à l'injection de LH, au moins en ce qui concerne la lutéinisation. L'effet facilitateur de la progestérone sur l'ovulation spontanée (Robinson, 1954 ; Everett, 1956 ; Sawyer et Eve-

rett, 1959) ou sur l'ovulation provoquée (Barracclough et Gorski, 1961), est connu depuis longtemps ; il se manifeste dans certaines limites de temps, que nous avons respectées dans nos expériences. Curieusement, cet effet s'inverse lorsque l'hormone est administrée tardivement (Everett, 1956 ; Van Rees, 1958 ; Sawyer et Everett, 1959).

Il est toutefois difficile de faire un parallèle strict entre l'action de la progestérone dans les travaux que nous venons de citer et celle mise en jeu dans nos propres expériences : les animaux normaux ou stérilisés par la testostérone utilisés par ces auteurs ne sont pas semblables à des animaux lésés ; en outre, les auteurs cités se réfèrent toujours à une facilitation de la libération hypophysaire de LH, alors que, dans nos expériences, la facilitation semble plutôt s'exercer directement sur l'ovaire.

L'action de la gonadotrophine sérique sur l'ovulation a principalement été étudiée chez l'animal impubère (Meyer et Cole, 1961 ; Strauss et Meyer, 1962), dont l'ovaire répond non seulement par une maturation folliculaire, mais encore par une libération subséquente de LH hypophysaire. Ce fait, déjà soupçonné par Guyénot (1946), dans ses travaux sur le "facteur auxogène" a récemment été confirmé par Alloiteau et Ascheim (1964) à l'aide de dosages de LH hypophysaire chez des rats impubères traités à la PMS.

Il est donc vraisemblable que les effets de la PMS que nous avons observés sont dus, au moins en partie, à une action indirecte impliquant une libération de LH par l'hypophyse. L'animal lésé se comporterait ainsi, en quelque sorte, comme un animal impubère : tous deux présentent un taux de LH hypophysaire non négligeable (Taleisnik et McCann (1961) ont montré que la contenu hypophysaire en LH de sujets porteurs de lésions supraoptiques n'était inférieur que d'un tiers à celui de l'animal normal) ; tous deux paraissent en outre également incapables de libérer spontanément leur LH.

L'action de la PMS, injectée seule, sur des animaux capables de répondre à la LH exogène, semble différente de l'effet facilitateur que cette hormone a eue sur la réponse à LH d'animaux qui n'avaient pas répondu au seul traitement par l'hor-

monie de lutéinisation. Ce deuxième type d'action tient peut être à une action favorable au niveau même des follicules ovariens. Mais dans ce cas, qui concerne les sujets porteurs de lésions du noyau arqué, la PMS seule ne suffit pas à provoquer l'ovulation. Ce résultat confirme les observations de Quinn et Zarrow (1965), qui ont montré que seuls les animaux lésés dans cette région de l'hypothalamus ne répondaient pas à l'injection de PMS ; nous sommes cependant en mesure de contester l'interprétation qu'ils en ont tirée : ce n'est pas parce qu'elle bloque la libération subséquente de LH que l'atteinte de la région arquée empêche la réponse à la gonadotrophine sérique, mais parce qu'elle rend l'ovaire insensible à l'hormone de lutéinisation.

II. EVOLUTION DE LA FONCTION LUTEOTROPE APRES LESIONS HYPOTHALAMIQUES: MISE EN EVIDENCE PAR LA TECHNIQUE DU DECIDUOME TRAUMATIQUE

Afin de vérifier si le dioestrus vaginal prolongé observé après lésions de l'hypothalamus à un moment précis du cycle que nous avons décrit dans notre premier chapitre, correspond à la présence de corps jaunes sécrétoires, nous avons pratiqué la traumatisation de la muqueuse utérine pour voir s'il était possible d'obtenir la formation d'un déciduome.

Ce moyen d'analyse de la sécrétion lutéotrope hypophysaire a été appliqué dans 4 conditions expérimentales différentes :

- a) au cours du dioestrus post-opératoire des animaux lésés juste avant ou pendant l'oestrus (chapitre I, page 25);
- b) au cours du dioestrus consécutif à l'ovulation obtenue chez les animaux lésés par injection de LH, ou de progestérone et de LH (chapitre III, page 64) ;
- c) au cours des périodes de dioestrus prolongé observées chez certains animaux porteurs de lésions du noyau

ventro-médian (chapitre I, page 27) ;

- d) chez les animaux normaux dont la stimulation répétée, en expériences chroniques, a entraîné l'instauration d'un dioestrus prolongé (chapitre II, page 59).

1. Matériel et méthodes

Au quatrième jour de la pseudogestation présumée, le jour 0 étant celui de l'ovulation (la dernière ovulation normale dans le cas de lésions réalisées l'après-midi du prooestrus ou le jour de l'oestrus, ou le lendemain de l'injection de LH dans le cas de l'ovulation provoquée), la corne utérine a été traumatisée unilatéralement sur sa face anti-mésométriale, à l'aide d'une aiguille montée, après incision ventrale de la peau. L'intervention n'a été effectuée que dans les cas où l'examen direct de l'ovaire pratiqué juste avant la traumatisation avait révélé la présence de corps jaunes florides.

Quatre jours plus tard, la corne utérine traumatisée a été comparée à la corne intacte, et le déciduome a été prélevé, le cas échéant, pour examen histologique.

Ces différents délais correspondent aux conditions optimales d'obtention du déciduome traumatique (DeFeo, 1963; Bitton et coll., 1965). Ces auteurs ont démontré qu'un déterminisme temporel très strict préside au conditionnement endocrinien de la décidualisation.

2. Résultats

Période du dioestrus postopératoire

Chez les animaux porteurs de lésions préoptiques, la traumatisation utérine a induit la formation d'un déciduome dans 4 cas sur 5 (fig. 34, tableau XI) lorsque la lésion avait été réalisée en oestrus ou en prooestrus ; mais le déciduome ne peut plus être obtenu lorsque la lésion a été placée plus tard. Dans ce cas d'ailleurs, le dioestrus postopératoire avait une durée plus brève.

Nous avons vu au chapitre I que la totalité des animaux lé-

sés dans l'hypothalamus antérieur le jour de l'oestrus ou l'après-midi du prooestrus, présentent un dioestrus postopératoire d'une durée moyenne de 13 jours. Nous pouvons donc conclure que les lésions de ce type entraînent l'instauration d'un état pseudogestatif vrai, lorsqu'elles sont réalisées dans des conditions adéquates de temps.

Dans les autres groupes d'animaux lésés, chez qui le dioestrus postopératoire est moins constant, la formation du déciduome traumatique n'a pas été obtenue aussi fréquemment (3 cas sur 8)(tableau XI).

Période de dioestrus consécutive à l'injection de LH

Il est curieux de constater que la pseudogestation peut être obtenue, après injection de LH, dans les groupes qui la présentent de manière inconstante juste après l'opération, et, inversement, qu'elle ne peut plus être obtenue dans les groupes où sa fréquence postopératoire est grande (tableau XI).

C'est ainsi que seuls 2 sur 10 animaux porteurs de lésions supraoptiques n'entrent en dioestrus vaginal à la suite d'une injection de LH ou d'un traitement combiné par la LH et la progestérone, et que, sur ces 2 cas, le déciduome traumatique n'a pu être obtenu qu'une seule fois ; en revanche, chez les sujets lésés porteurs de lésions tubériennes (groupe des lésions arquées et ventromédianes confondus), la formation du déciduome traumatique a été possible dans 5 cas sur 6 (tableau XI).

*Dioestrus spontané des animaux
à lésions ventromédianes*

Les animaux présentant spontanément des périodes prolongées de dioestrus ont formé un déciduome traumatique dans 12 cas sur 14 pour le groupe ventromédian, et dans 8 cas sur 12 pour le groupe préammillaire (tableau XI).

*Dioestrus provoqué par la stimulation élec-
trique répétée de l'hypothalamus antéromédian*

Dans ce groupe, 2 animaux sur 4 ont présenté une réaction

positive à la traumatisation de la muqueuse utérine (tableau XI).

3. Discussion

Nous voyons donc que des lésions hypothalamiques différentes n'ont pas le même effet sur la sécrétion de prolactine. Chez les animaux porteurs de lésions supraoptiques, le déciduome traumatique n'est possible que dans la période post-opératoire ; plus tard il ne peut plus être obtenu. Chez les animaux porteurs de lésions de noyau ventromédian, au contraire, le déciduome traumatique est inconstant pendant la période post-opératoire, mais très fréquent par la suite.

Les animaux porteurs de lésions supraoptiques présentent donc une élévation post-opératoire de l'excrétion d'hormone lutéotrope, mais cette élévation ne semble pas impliquer un remaniement durable du contrôle de la sécrétion de LTH.

Les animaux porteurs de lésions ventromédianes, eux, ne se mettent pas immédiatement à sécréter de la prolactine ; en revanche, la régulation de la fonction prolactinique subit progressivement un remaniement profond et durable, le taux de LTH dans la circulation finissant par atteindre un niveau comparable à celui que l'on observe pendant la gestation ou la pseudogestation.

Ces résultats concordent avec ceux de Haun et Sawyer (1961), qui ont obtenu la pseudogestation, chez le Lapin, après lésion de la région des noyaux ventromédian et arqué. Dans des expériences analogues, Cook (1959) et Flerko (1959) n'ont cependant pas pu reproduire ce résultat chez le Rat. Ces divergences tiennent sans doute à des différences de localisation des lésions ; Cook et Flerko ont travaillé sur une variété particulière de lésions, qui provoquent une hyperandrogénisation de l'ovaire et sont situées plus dorsalement que celles que nous avons réalisées. En outre, il semble que Flerko n'ait pas tenu compte du moment du cycle où les destructions électrolytiques avaient été effectuées.

Il est frappant de constater que les lésions entraînant une

CONTROLE DES FONCTIONS GONADOTROPES

élévation durable de la sécrétion de LTH perturbent en même temps la libération de FSH (cas des lésions prémammillaires) ou celle de LH (cas des lésions arquées ou ventromédianes). La seule exception que nous ayons observée concerne la libération postopératoire accrue de prolactine dans le cas des lésions préoptiques ; mais il s'agit là d'une sécrétion transitoire qui s'explique sans doute par une stimulation fugace, sous l'effet du passage du courant électrolytique, de structures voisines du foyer de la lésion - en particulier du noyau ventromédian, qui paraît ainsi jouer un rôle important dans la régulation de la fonction lutéotrope. Les observations que nous avons faites sur la pseudogestation provoquée par stimulation répétée chronique de l'hypothalamus antéromédian concordent avec cette hypothèse.

CHAPITRE IV

EFFET DE DOUBLES LESIONS DE L' HYPOTHALAMUS

L'étude des fonctions du système nerveux central révèle souvent l'existence de mécanismes de double contrôle, que l'on peut mettre en évidence par des techniques de lésions doubles, une seconde lésion rétablissant un équilibre détérioré par une destruction plus ancienne. De telles techniques n'ont pourtant jamais été appliquées à l'étude de la régulation hypothalamique des fonctions adénohypophysaires. Il était donc intéressant d'étudier le comportement d'animaux présentant à la fois une lésion antérieure et une lésion postérieure, pour tenter de préciser les rapports de ces deux centres. Les recherches que nous avons exposées dans les chapitres précédents nous ont en effet montré que l'hypothalamus antérieur et l'hypothalamus postérieur exerçaient des effets presque exactement inverses sur les fonctions gonadotropes : la destruction de la région antérieure et l'excitation de la région postérieure stimulent fortement les follicules et la sécrétion d'oestrogènes, et inhibent l'ovulation ; l'excitation de la région antérieure et la destruction de la région postérieure favorisent la libération de LTH.

1. Matériel et méthodes

Trente ratteS ont reçu des lésions de l'hypothalamus antérieur dans les mêmes conditions et avec les mêmes paramètres électriques que dans les expériences de lésions simples. Au bout de 2 à 5 semaines, et après qu'eut été vérifiée la permanence de leur oestrus vaginal, les animaux sont soumis à une ovariectomie unilatérale, puis, ils reçoivent une

seconde lésion dans la région prémammillaire. Des animaux porteurs de lésions antérieures ont été soumis à une hémicastration sans recevoir de seconde lésion et servent ainsi de témoins. Le cycle vaginal est suivi par prélèvement de frottis pendant toute la durée de l'expérience ; l'ovaire est examiné par laparotomie exploratrice 2 jours après la deuxième intervention, puis les animaux sont sacrifiés deux semaines après la mise en place de la deuxième lésion. Les organes sont prélevés, pesés et fixés comme dans le cas des lésions simples ; l'ovaire restant est examiné macroscopiquement et comparé à celui prélevé avant la deuxième lésion.

2. Résultats

Témoins hémicastrés

Chez les animaux hémicastrés porteurs de lésions antérieures seulement, le premier et le deuxième ovaires présentent un développement absolument identique, en particulier en ce qui concerne l'hypertrophie folliculaire. Le frottis vaginal n'est pas modifié par l'ovariectomie unilatérale. Notons cependant, ainsi que l'ont déjà signalé D'Angelo et Kravatz (1960) et Flerko et Bardos (1961), qu'après lésion antérieure il ne se produit pas d'hypertrophie ovarienne compensatrice (tableau XIII).

Doubles lésions

Parmi les sujets porteurs de doubles lésions, il convient de distinguer trois cas différents :

1. Les animaux porteurs d'une première lésion préoptique peu étendue (0,1 à 0,25 mm³ de chaque côté) (fig. 35) et d'une deuxième lésion prémammillaire (fig. 37) analogues à celles décrites dans notre premier chapitre, pages 20 et 32. C'est précisément cette conjonction de lésions qu'il nous paraît le plus intéressant d'étudier, puisque ces deux structures semblent exercer un contrôle antagoniste sur la fonction folliculostimulante.

Dans ces conditions, les animaux, anovulaires et en oestrus

TABLEAU XIII. Effet de doubles lésions de l'hypothalamus sur les fonctions gonadotropes et le poids de l'ovaire, de l'hypophyse, de l'utérus et de la surrénale (voir détails expérimentaux dans le texte).

Lésion préoptique	+	+	petite (fig. 35)	grande (fig. 36)
Lésion pré-mammillaire	0	unilatérale +	+	+
Groupe	TEMOIN	TEMOIN VRAI	I	II
nombre d'animaux	3	5	13	10
nombre de réponses ovulatoires	0	0	13 [§]	0
poids(mg):				
ovaire I	17,2 ±2,9	17,7 ±3,1	16,7 ±2,8	18,8 ±3,3
ovaire II	18,0 ±3,4	17,5 ±7,0	32,9 ±9,3	20,6 ±4,8
hypophyse	11,4 ±2,0	11,1 ±1,8	11,2 ±2,4	11,5 ±2,2
surrénales	60,2 ±10,4	48,1 ±12,8	74,5 ±19,1	78,3 ±15,6
utérus	438 ±140	420 ±112	453 ±186	445 ± 38

+ lésion unilatérale ou mal localisée

§ dont deux cas de lutéinisation partielle seulement

permanent depuis la première lésion, présentent une ovulation et une lutéinisation massives de tous les follicules ovariens à la suite de la deuxième lésion (13 cas sur 15) (tableau XIII et fig. 40 et 41). Cette lutéinisation et la décharge importante de LH qu'elle implique sont très rapides : nous avons contrôlé par laparotomie exploratrice que les corps jaunes sont déjà présents dans l'ovaire entre 24 et 48 heures après l'intervention. L'examen du frottis vaginal confirme d'ailleurs cette observation ; undioestrus prolongé s'installe dès le troisième jour suivant la destruction de l'hypothalamus postérieur.

Le poids de l'ovaire restant en place après la deuxième lésion est fortement augmenté par rapport à celui prélevé juste avant l'intervention (tableau XIII), ce qui s'explique facilement par la présence de très gros corps jaunes au moment de l'autopsie (fig. 41). Notons qu'une hypertrophie ovarienne, moins importante mais notable, survient même chez les deux sujets de ce groupe qui n'ont pas présenté d'ovulation sous l'effet de la deuxième lésion (tableau XIII, note infrapaginale), contrairement à ce que nous avons observé chez les témoins hémicastrés et porteurs d'une lésion antérieure seulement (tableau XIII).

Le poids de l'hypophyse et celui de l'utérus ne sont pas modifiés par la deuxième lésion. En revanche, le poids des surrénales est significativement augmenté (tableau XIII, et comparaison des données du tableau XIII avec celles du tableau IV).

2. Les animaux porteurs d'une première lésion préoptique étendue (volume moyen supérieur à 1 mm^3 de chaque côté). Cette lésion affecte dorsalement la région située au-dessus du noyau suprachiasmatique jusqu'au voisinage du noyau paraventriculaire, et rostralement la partie de l'hypothalamus antérieur située entre le noyau suprachiasmatique et la pointe antérieure du noyau ventromédian (fig. 36). Malgré la présence d'une seconde lésion semblable à celle du groupe précédent (même taille et même localisation), les animaux, dans ce cas, ne présentent aucune lutéinisation (0 cas sur 10); l'examen macroscopique de l'ovaire deux jours après la

deuxième lésion ne révèle aucune différence avec l'ovaire témoin. Cependant, le frottis vaginal entre progressivement en dioestrus ; au moment de l'autopsie, l'ovaire restant est involué par rapport à celui prélevé avant la deuxième lésion. Cette involution affecte surtout les follicules (fig. 38 et 39), dont la régression à la fin de l'expérience est semblable à celle que nous avons décrite chez les animaux porteurs de lésions prémammillaires seulement (page 33 et fig. 19).

Dans ce cas, le poids de l'ovaire n'est pas modifié par la deuxième lésion, ainsi d'ailleurs que les poids de l'hypophyse et de l'utérus. Le poids des surrénales est en revanche augmenté dans les mêmes proportions que dans le groupe précédent (tableau XIII).

3. Les animaux porteurs d'une première lésion préoptique, quelles que soient ses dimensions, et d'une deuxième lésion asymétrique ou localisée ailleurs que dans la région prémammillaire. Ces sujets ne subissent aucune modification de structure ou de poids ovariens (5 cas sur 5) (tableau XIII) ; leur frottis reste en oestrus, sauf pendant une période postopératoire d'un à trois jours commençant soixante-douze heures après la deuxième intervention. Les poids de l'hypophyse, de l'utérus et de la surrénale ne diffèrent alors pas de ceux des animaux porteurs de lésions antérieures seulement. Ces sujets peuvent donc servir de témoins vrais ("sham operated") à ceux des deux groupes précédents, la deuxième intervention aboutissant à une lésion inefficace.

3. Discussion

La réalisation d'une lésion prémammillaire modifie donc profondément les effets d'une lésion plus ancienne de l'hypothalamus antérieur. Elle abolit l'hypertrophie folliculaire compensatrice et peut même rétablir la fonction de lutéinisation totalement suspendue chez les animaux porteurs de lésions préoptiques seulement. Quelle est la signification des deux types de réponses que nous avons obtenues ?

Rappelons tout d'abord quelques-unes des conclusions de notre premier chapitre : les lésions préoptiques perturbent

essentiellement le mécanisme du feed-back de la sécrétion de FSH sous l'effet des oestrogènes. Cette perturbation conduit à un "emballement" du contrôle de la stimulation folliculaire, et donc à une hyper-FSH-émie et à une hyperoestrogénémie qui, secondairement, semblent capables d'inhiber la libération de LH. Ces deux séquelles de l'intervention - atteinte primaire du feed-back et retentissement secondaire sur la fonction de lutéinisation - expliquent le tableau clinique observé après lésions antérieures : développement exagéré des follicules et inhibition totale de la lutéogénèse.

Il était dès lors logique de penser qu'en supprimant l'hyper-sécrétion d'oestrogènes par un artifice expérimental, on ferait disparaître du même coup le blocage de la lutéogénèse. Desclin et coll. (1961) ont donné à cette déduction sa sanction expérimentale, en obtenant l'ovulation après ovariectomie subtotale, ou après castration complète suivie de l'autogreffe d'un ovaire dans la rate d'animaux lésés en oestrus permanent.

Or nous avons pu démontrer, en analysant l'effet de destructions de l'hypothalamus postérieur (page 34), que les lésions prémammillaires produisent précisément une diminution de la sécrétion de FSH par l'hypophyse et d'oestrogènes par l'ovaire. La réalisation d'une seconde lésion, prémammillaire, chez les animaux du premier groupe décrit ci-dessus lève donc l'inhibition oestrogénique sur la libération de LH ; l'ovulation qui en résulte nous paraît s'expliquer d'une manière analogue à celle obtenue après ovariectomie subtotale.

Chez les animaux du deuxième groupe, la lésion préoptique, plus étendue, peut être considérée comme une lésion mixte affectant à la fois le centre du feed-back, comme dans le cas précédent, et une région plus caudale et plus dorsale qui correspond anatomiquement à l'aire supraoptique (la fig. 36 montre que, dans ce groupe, l'hypothalamus antérieur est lésé jusqu'au voisinage du noyau paraventriculaire). Or nous avons signalé, dans le chapitre I, que les lésions ventromédianes antérieures - qui affectent également l'aire supraoptique - font apparaître un oestrus permanent sans hyperoestrogénémie ;

elles inhibent donc de manière *primaire* et non plus seulement *secondaire* la libération de LH.

Les sujets porteurs d'une première destruction préoptique étendue paraissent donc avoir subi un trouble plus profond de la commande gonadotrope que ceux porteurs d'une première destruction plus petite et plus basale. Ils présentent non seulement l'hypertrophie folliculaire caractéristique de la destruction du centre du feed-back, mais encore une incapacité à excréter des doses "ovulatoires" de LH. On peut dès lors comprendre qu'ils n'ovulent pas à la suite de la deuxième lésion, mais il est intéressant de constater qu'ils n'en subissent pas moins une atrophie folliculaire. Cela nous indique que la deuxième lésion a perturbé la commande "positive" de la fonction folliculostimulante, et que cet effet l'emporte sur la destruction de la commande "négative" de cette même fonction réalisée lors de la lésion préoptique.

La comparaison du poids de l'ovaire gauche et de l'ovaire droit (tableau XIII) ne permet pas d'apprécier cette atrophie folliculaire, sensible seulement à l'examen histologique (fig. 39). Mais, chez les animaux porteurs de lésions uniques, la différence ovarienne pondérale entre les animaux à lésion préoptique et ceux à lésion prémammillaire n'était pas non plus statistiquement significative (tableau IV).

L'absence de réponse des "témoins vrais" à une lésion postérieure unilatérale, de même que l'absence de réponse des témoins simplement hémicastrés après lésion préoptique, démontre que c'est bien la lésion prémammillaire, lorsqu'elle est correctement localisée, qui est responsable des effets que nous venons de discuter.

L'absence de modification pondérale de l'hypophyse chez les animaux porteurs de lésions doubles s'explique sans doute par le fait que les animaux porteurs de lésions prémamil-

laires, aussi bien que les animaux porteurs de lésions préoptiques, présentent un poids hypophysaire élevé (tableau IV). Dans les conclusions de notre premier chapitre, nous avons indiqué que l'hypertrophie hypophysaire de ces deux groupes ne semblait pas tenir aux mêmes causes : liée à l'augmentation du taux de FSH (tableau V) et de la teneur de la glande en cellules à FSH (fig. 22) dans le cas des lésions préoptiques, elle est concomitante d'une élévation significative du poids des surrénales après lésion prémammillaire. L'hypertrophie surrénalienne que nous avons observée chez les sujets porteurs de doubles lésions (tableau XIII) concorde avec cette hypothèse ; elle constitue en outre une vérification indirecte de l'identité des lésions prémammillaires réalisées dans le présent chapitre avec celles décrites dans le chapitre I. Il est intéressant de constater que le poids surrénalien des témoins ("sham operated") porteurs d'une lésion inefficace de l'hypothalamus postérieur ne subit pas de changement (tableau XIII).

les expériences de double lésion fournissent ainsi un argument à la théorie d'une régulation hypothalamique antagoniste de la croissance folliculaire. La composante stimulatrice de cette régulation a son siège dans la région prémammillaire de l'hypothalamus ; la stimulation artificielle de cette structure exagère notablement le développement des follicules, et la destruction de cette zone l'abolit. La composante inhibitrice de la régulation, elle, est liée à la région préoptique de l'hypothalamus, comme l'avait déjà supposé Flerko (1959 a et b) ; après destruction de cette zone, la levée de l'inhibition qu'elle exerce normalement sur la maturation des follicules aboutit à l'hyperactivité folliculaire classiquement décrite chez les animaux à lésions antérieures. La validité de cette hypothèse nous semble vérifiée par les effets des doubles lésions, puisque la stimulation folliculaire consécutive à la destruction du centre inhibiteur antérieur est effectivement abolie par la destruction ultérieure du centre prémammillaire. Cette interprétation s'applique aux deux variantes de réponses que nous avons observées ; dans chacune d'elles, la lésion postérieure annule les effets de la lésion préoptique et restaure l'état initial, l'équilibre antérieur de la fonction FSH.

En outre, les résultats obtenus après lésion double de l'hypothalamus confirment que la région préoptique renferme bien deux centres gonadotropes - le centre suprachiasmatique et le centre supraoptique -, et nous permettent de distinguer le rôle respectif de ces deux structures : la première assure seulement la servorégulation de la sécrétion de FSH par les oestrogènes, mais n'est pas indispensable à la libération rythmique de LH ; inversement, la seconde commande la décharge ovulante de LH, mais n'intervient pas, ainsi que nous l'avons vu dans notre premier chapitre, dans l'inhibition de la fonction folliculostimulante. Nous parvenons ainsi à comprendre comment deux types de lésions distinctes, les lésions suprachiasmatiques et les lésions de la région ventromédiane antérieure, peuvent aboutir à des résultats presque identiques (l'oestrus vaginal permanent) par deux mécanismes entièrement différents.

CHAPITRE V

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

Nous allons maintenant procéder à l'examen critique des techniques que nous avons utilisées. Puis nous nous interrogerons sur la nature des centres hypothalamiques impliqués dans le contrôle des fonctions de reproduction de la ratte ; ensuite, et avant de conclure, nous tenterons une synthèse des données que nous possédons sur la régulation hypothalamique de la sécrétion des trois hormones gonadotropes FSH, LH et LTH.

Examen critique des techniques utilisées

Les techniques actuellement disponibles pour l'analyse des modalités de la régulation hypothalamique ne sont malheureusement pas à l'abri d'objections de fond. La technique des lésions hypothalamiques, qui permet d'élucider le rôle des diverses structures du diencéphale par l'observation des perturbations consécutives à leur destruction, ne serait légitime que s'il existait véritablement, dans l'hypothalamus, des entités structurales anatomiquement et fonctionnellement distinctes. Or les structures hypothalamiques sont difficiles à délimiter anatomiquement ; des noyaux paraissant homogènes à faible grossissement se révèlent, examinés à un grossissement supérieur, composés de cellules de taille et de forme différentes imbriquées les unes dans les autres. Même les masses cellulaires qui ressemblent le plus à des "noyaux" distincts ne présentent pas d'homogénéité fonctionnelle, et nous avons mentionné, dans notre introduction, l'opinion maintenant commune que les fonctions et les structures

de l'hypothalamus ne semblaient pas absolument superposables.

Il n'est en outre pas possible de détruire entièrement une structure sans atteindre les structures voisines, en raison de la forme même des noyaux hypothalamiques. De plus, les masses cellulaires cohérentes sont traversées de part en part par des fibres isolées, d'origine et de destination très variables et généralement mal connues, si bien que même dans l'hypothèse jamais vérifiée où des lésions épouserait exactement la forme d'un noyau, elles détruiraient encore un grand nombre d'éléments qui lui sont étrangers. Dans ces conditions, il n'est pas possible de déterminer les éléments - neurones ou fibres - responsables des fonctions perturbées par la lésion.

La stimulation électrique, elle, présente l'inconvénient de devoir être maintenue pendant une certaine durée et à un certain niveau d'intensité pour retentir efficacement sur les fonctions endocrines, de sorte qu'une diffusion du courant de stimulation au voisinage de la pointe des électrodes est inévitable. D'ailleurs, quelle que soit la localisation de l'électrode, la stimulation affecte toujours des groupes de neurones et des fibres ; des stimulations "pures" sont donc aussi irréalisables que des lésions "pures". En outre, toute stimulation produit une lésion en détruisant les éléments cellulaires voisins de la pointe de l'électrode. Mais nous avons vu que les lésions doivent être bilatérales et symétriques pour être efficaces, alors que la stimulation unilatérale suffit à provoquer des réponses gonadotropes ; cela prouve que ces destructions opératoires ne sauraient suffire à rendre compte des effets de la stimulation électrique.

L'application simultanée de techniques complémentaires, comme la lésion et la stimulation, à l'étude d'une même fonction hypothalamique et sur le même matériel diminue cependant la portée des objections que l'on peut faire à chacune de ces techniques prises séparément. C'est pourquoi nous pensons que seul le recours à des méthodes distinctes et convergentes d'analyse permet d'aboutir à une vue d'ensemble valable des phénomènes que nous avons étudiés dans ce travail.

*Nature des centres hypothalamiques
impliqués dans les régulations gonadotropes*

Par quel moyen les centres hypothalamiques que nous avons étudiés exercent-ils un rôle dans la régulation des fonctions gonadotropes ? Pour répondre à cette question, nous avons à trancher entre deux solutions :

- a. Les structures détruites ou stimulées sont neurosécrétoires; elles élaborent des neurotransmetteurs acheminés, par l'intermédiaire du système porte hypothalamo-hypophysaire, vers l'adénohypophyse où ils agissent sur la synthèse ou sur l'excrétion des hormones gonadotropes.
- b. Ces structures sont purement nerveuses; elles contrôlent, par leurs efférences, les cellules neurosécrétoires responsables de la synthèse des neurotransmetteurs.

La première hypothèse nous paraît peu vraisemblable. En effet, la présence d'un neurosécrétat comparable à celui qu'on observe dans "l'hypothalamus endocrine" - nous ne parlons évidemment pas des vésicules synaptiques et de la synthèse des médiateurs du système nerveux central qui semblent présentes au niveau de tous les neurones - n'a jamais été relevée dans les structures sur lesquelles ont porté nos recherches. En outre, si la région préoptique, par exemple, élaborait elle-même ses transmetteurs, l'inhibition qu'elle exerce sur la sécrétion de FSH ne serait concevable qu'en postulant l'existence d'un "anti-FRF", d'un transmetteur distinct s'opposant à la libération de FSH ; or cette supposition n'est actuellement étayée par aucun argument expérimental.

Seules la lésion de l'éminence médiane, celle de la région arquée et les destructions plus dorsales décrites dans le chapitre consacré aux doubles lésions, nous semblent avoir affecté directement l'acheminement des stimulines hypothalamiques vers l'hypophyse. Cette interprétation va de soi dans le cas de l'éminence médiane, lieu de transit et de stockage de toutes les stimulines hypothalamo-hypophysaires ; dans

les deux autres cas, l'acheminement des transmetteurs semble perturbé par l'interruption de fibres du faisceau hypothalamo-hypophysaire qui traverse les régions lésées.

Il paraît donc plus simple de concevoir que les structures hypothalamiques sur lesquelles ont porté nos recherches sont purement nerveuses et ne contrôlent qu'indirectement l'élaboration des "messagers" hypothalamo-hypophysaires. Le problème du site de synthèse de ces messagers n'est d'ailleurs pas encore résolu, bien que le lien entre la neurosécrétion hypothalamique et la régulation des fonctions de l'adénohypophyse soit expérimentalement établi depuis longtemps (Scharrer, 1954; Bargmann, 1954; Stutinsky, 1956). Chez les Vertébrés non mammaliens, le noyau préoptique des Amphibiens et des Reptiles ou le complexe supraoptique-paraventriculaire des Oiseaux semblent nécessaires à l'intégrité du contrôle hypothalamo-hypophysaire (Benoit et Assenmacher, 1953); cependant, chez les Mammifères, Olivecrona (1957) a démontré, que le conditionnement gonadotrope n'était pas affecté par la destruction totale du noyau paraventriculaire ou du noyau supraoptique. Peut-être la destruction simultanée de ces deux structures est-elle nécessaire pour obtenir l'abolition de l'action trophique de l'hypothalamus sur l'hypophyse ; mais il est également vraisemblable que les structures neurosécrétoires aldéhyde-fuchsine - négatives décrites par Barry (1958) dans le tuber latéral puissent être le site de production des stimulines à action gonadotrope. Seules des recherches plus poussées sur l'isolement des stimulines dans des fragments de tissu diencéphalique permettront de résoudre cette question.

Des structures de nature différente semblent donc associées au contrôle des fonctions de l'adénohypophyse. La phase nerveuse de ce contrôle - intégration sensorielle et somesthésique de l'information neuroendocrinienne concernant des facteurs externes, comme la lumière, ou des facteurs internes, comme la productivité des glandes endocrines périphériques - s'effectue notamment au niveau des centres que nous avons étudiés dans le présent travail. Le traitement de l'information neuroendocrinienne semble d'ailleurs n'être qu'un cas particulier de traitement de l'information neurovégétative. A cet égard, il est tentant de rapprocher nos observations sur l'antagonisme entre l'hypothalamus antérieur et l'hypothalamus postérieur de certaines données fondamentales de la physiologie du système nerveux autonome : l'hypothalamus antérieur semble avoir une action essentiellement parasympathique, tandis que la partie postérieure est à prédominance orthosympathique (Karplus et Kreiol, 1918 ; Ranson et Magoun, 1939 ; Hess, 1948), l'équilibre réciproque des deux systèmes subissant une modulation continue autour de son niveau de repos (Gellhorn, 1957). Il pourrait être fécond d'extrapoler ce modèle et de l'étendre à nos conceptions du contrôle hypothalamique des fonctions adénohypophysaires.

*Régulation hypothalamique de
la sécrétion de FSH et de LH*

Les premières recherches expérimentales sur l'hypothalamus avaient impliqué la région préoptique dans la libération cyclique de LH ; il a fallu attendre les travaux de Flerko (1960) et de Flerko et Bardos (1960) pour mettre en lumière l'importance de cette région dans la régulation de FSH. Ces auteurs ont démontré que l'intégrité de cette région était nécessaire à la rétroaction des oestrogènes sur la fonction folliculostimulante ; l'inhibition de la sécrétion de FSH commandée par l'hypothalamus antérieur est même plus importante que le rôle de cette structure sur la libération de LH, puisque les lésions préoptiques ne retentissent que secondairement, par le biais d'une sécrétion exagérée d'oestrogènes, sur l'ovulation et sur la lutéinisation (Desclin et coll., 1961).

Cet effet freinateur de la maturation folliculaire nous paraît cependant lui-même indirect, puisqu'il requiert l'intégrité du centre prémammillaire chargé du contrôle positif de la libération de FSH, ainsi que nous l'avons démontré par la technique des doubles lésions hypothalamiques. Nous nous trouvons donc en présence d'un double mécanisme de contrôle, stimulateur et inhibiteur, de la fonction folliculostimulante. Le "moteur" en est situé dans l'hypothalamus postérieur, dans la région prémammillaire ; le "frein", sensible au taux d'oestrogènes circulant, se trouve dans la région préoptique.

Ces deux centres de contrôle pourraient théoriquement exercer une action antagoniste directe au niveau de l'hypophyse, l'un acheminant vers la glande un transmetteur stimulant la synthèse ou l'excrétion de FSH (FRF) tandis que l'autre libérerait un "anti-FRF". Mais nous avons relevé au paragraphe précédent que l'existence d'un "anti-FRF" n'était étayée par aucun résultat expérimental. Il apparaît donc plus vraisemblable que les deux structures exercent leur antagonisme au niveau des neurones producteurs de FRF ; cette hypothèse rend compte de manière satisfaisante de la similitude des effets obtenus par lésion antérieure (levée de l'inhibition sur la production de FRF) et par stimulation postérieure (solicitation accrue de la production de FRF).

L'existence d'un centre exerçant un effet stimulateur sur la décharge de FSH permet de mieux comprendre les conclusions des auteurs qui ont observé une libération de FSH hypophysaire, soit sous l'action d'implants hypothalamiques placés auprès d'un greffon hypophysaire (Moszkowska et Kordon, 1961, 1965; Kordon 1962), soit après administration de certaines fractions purifiées, obtenues à partir d'extraits d'éminence médiane (Igarashi et coll., 1964 ; Mittler et Meites (1964).

La fonction des deux centres préoptique et prémammillaire dans le contrôle de la libération de FSH étant ainsi résumée, quel est le mécanisme par lequel la destruction d'autres structures hypothalamiques, les noyaux ventromédian et arqué, permet également d'obtenir l'oestrus permanent ?

a. Noyau arqué. Nous avons vu que la destruction du noyau arqué atteignait l'intégrité du faisceau hypothalamo-hypophy-

saire. Cette atteinte n'entraîne d'ailleurs pas l'interruption totale de ce faisceau, ce qui explique que l'atrophie génitale observée soit moins sévère qu'après lésion de l'éminence médiane (où aboutissent toutes les fibres de ce faisceau, à l'exception de celles qui innervent la post-hypophyse) ou même après mischotomie (section de la tige hypophysaire) (Westman et coll., 1937, 1942, 1943; Brodin, 1945; Greep et Barrnett, 1950; Barrnett et Greep, 1951; Fulop, 1952; Harris 1952, Mess, 1952). Chez la plupart des Mammifères, rappelons-le, la mischotomie interrompt forcément toutes les connexions vasculaires hypothalamo-hypophysaires.

La destruction du noyau arqué semble donc assimilable à une altération ou à une interruption sub-totale de la voie effectrice neurosécrétoire, diminuant ainsi l'intensité du flux efférent des transmetteurs hypothalamiques à activité FRF.

La déficience folliculaire constatée après lésion de la région du noyau arqué peut en outre s'expliquer par l'atteinte du centre trophique de libération de LH, dont nous parlerons plus loin ; une diminution marquée de la sécrétion de base de LH peut en effet empêcher les follicules d'atteindre un stade de développement fonctionnel (Fevold, 1941).

b. Noyau ventromédian. L'oestrus permanent consécutif à la lésion bilatérale du noyau ventro-médian est différent de celui que l'on obtient après lésions préoptiques ; le feed-back par les oestrogènes n'est pas perturbé et la sécrétion de FSH n'est pas augmentée. Il diffère également de celui obtenu après lésion du noyau arqué, puisque, contrairement à ce dernier cas, la sensibilité ovarienne à la LH exogène n'est pas modifiée.

La proximité et l'unité structurale relative du noyau ventromédian antérieur et du centre postérieur régulateur de la fonction FSH (qui touche, nous l'avons vu aux chapitres I et II, le rebord postérieur du noyau ventromédian) permettent de penser que les lésions ventromédianes retentissent sur le développement folliculaire par l'intermédiaire d'une atteinte de circuits inter-connectifs internes du noyau ventromédian, l'interruption de ces circuits aboutissant à une dépression de l'activité du centre postérieur. Nous verrons au paragraphe

suisant que les lésions ventromédianes, comme les lésions arquées, diminuent la sécrétion de base de LH. Le faible développement folliculaire observé dans ces deux groupes expérimentaux pourrait s'expliquer par cette cause commune, à ceci près que la lésion arquée atteint le conditionnement gonadotrope d'une manière plus profonde en raison de l'interruption partielle du faisceau hypothalamo-hypophysaire.

Comme l'ont montré divers auteurs (Gorski et Barraclough, 1962; Desclin, 1962) l'intégrité de la région du noyau arqué semble nécessaire à la libération trophique permanente de LH. Après lésions de cette région les animaux présentent non seulement une abolition de l'ovulation, mais encore une sécrétion oestrogénique réduite.

Les animaux porteurs de lésions ventromédianes ont également une sécrétion basale de LH réduite, ainsi qu'en témoignent la régression de l'interstitielle ovarienne et la lutéolyse peu active observées chez ces sujets. Nous avons vu en effet que l'hormone de lutéinisation, à faibles doses, joue un rôle important dans le conditionnement de l'interstitielle et qu'elle présente une action lutéolytique.

Il est frappant de relever le parallélisme qui existe entre l'atteinte des fonctions sécrétoires du follicule chez des animaux traités par une dose élevée de testostérone après la naissance, et l'effet de lésions arquées ou ventromédianes. Les images histologiques et le développement des diverses structures de l'ovaire concordent, si bien que l'impact primaire de la testostérone sur la différenciation irréversible des régulations gonadotropes pourrait consister en une dépression - proportionnelle à la dose de testostérone injectée - de l'activité de ces noyaux.

La présence dans l'hypothalamus antérieur d'un centre chargé de la libération rythmique de LH est bien étayée par les expériences de stimulation électrique que nous avons citées. Nous avons vu, dans la discussion du chapitre II, pourquoi nous n'avons pas obtenu le même effet dans les préparations que nous avons utilisées.

Signalons que l'atteinte du centre contrôlant la libération rythmique de LH n'empêche pas l'hypophyse d'assurer la

sécrétion de doses trophiques réduites de cette hormone, comme le prouve l'activité fonctionnelle des follicules chez les animaux lésés. La capacité de ces sujets à répondre par une ovulation à l'injection de LRF purifié (Schiavi et coll., 1963), et leur contenu hypophysaire en LH (McCann, 1963) plaident dans le même sens.

La région préoptique de l'hypothalamus semble donc être le siège de deux fonctions : le contrôle freinateur de la libération de FSH sous l'effet d'une élévation du taux des oestrogènes parvenant à l'hypothalamus, d'une part, et le contrôle de la libération de LH, d'autre part. Ce dernier contrôle semble d'ailleurs lui-même sensible à la présence d'oestrogènes ; à faible dose, ceux-ci facilitent la libération de l'hormone de lutéinisation, alors qu'ils l'inhibent à trop forte dose (Schwartz, 1964).

Les expériences de doubles lésions exposées dans le chapitre IV nous ont permis de faire la distinction entre les deux centres préoptiques chargés de la commande de FSH et de LH : les lésions préoptiques basales n'abolissent en effet que la régulation inhibitrice de FSH ; la lésion prémammillaire ultérieure révèle que l'intégrité du centre commandant la libération de LH n'est pas atteinte et que son fonctionnement n'était perturbé que par dépassement du seuil inhibiteur des oestrogènes. La structure préoptique responsable de la décharge ovulante de LH est elle-même légèrement plus dorsale et plus postérieure ; les lésions préoptiques plus étendues que nous avons effectuées ont affecté les deux centres, abolissant alors les effets facilitateurs et inhibiteurs de l'oestrogène aussi bien sur la sécrétion de FSH que sur celle de LH.

Soulignons que la sensibilité aux oestrogènes circulants représente une caractéristique essentielle de la région préoptique toute entière, c'est-à-dire des deux centres fonctionnels voisins qu'elle renferme. La fonction de ces structures est étroitement liée à leur sensibilité chimique : l'élévation progressive du taux de l'hormone périphérique circulante favorise d'abord le contrôle positif de la libération de LH, puis, au-dessus d'un certain seuil, s'oppose à la fois à la sécrétion de FSH et à celle de LH.

Notons d'ailleurs que ces deux réponses différentes à un accroissement de la production d'oestrogènes s'opposent à la cause de cet accroissement - en l'occurrence, la stimulation folliculaire -, et qu'elles exercent donc bien toutes deux un effet de rétroaction (feed-back négatif) : dans le premier cas, cette rétroaction s'oppose à la stimulation folliculaire en inhibant la libération de FSH ; dans le second cas, elle détruit le follicule en le transformant en corps jaune. Ce mécanisme nous offre ainsi un des nombreux exemples de "double assurance" que l'on rencontre en Physiologie. En principe, dans le cycle oestrien normal, la lutéinisation périodique des follicules suffit à prévenir une hyperproduction d'oestrogènes ; mais la défaillance d'une seule ovulation suffirait à compromettre irrémédiablement le cycle - le centre libérateur de LH ne fonctionnant plus normalement en présence d'un excès d'oestrogènes - si le mécanisme inhibiteur de la libération de FSH n'intervenait aussitôt pour ramener la production de folliculine dans ses limites physiologiques.

*Régulation hypothalamique
de la sécrétion de prolactine*

Nous avons noté que la sécrétion de FSH et celle de LTH évoluent de manière inversement proportionnelle à la suite des lésions hypothalamiques que nous avons étudiées, en particulier après destructions préoptiques et prémammillaires (sauf, dans le cas des lésions préoptiques, pendant une brève période post-opératoire). De nombreux auteurs ont également signalé la fréquence de taux inversement proportionnels des hormones FSH et LH d'une part et de la prolactine d'autre part (Everett, 1956; Donovan, 1959; Haun et Sawyer, 1960). Rothchild (1960) a même envisagé la possibilité qu'un seul et même centre soit responsable, à la fois de l'activation de FSH et de l'inhibition de LTH.

Nos expériences nous permettent de penser que ce centre pourrait coïncider avec le complexe ventro-médian postérieur-prémammillaire. En effet, la destruction de l'aire préoptique ne cause aucune perturbation dans la sécrétion

de LTH, qui demeure normale ou subnormale ; elle épargne donc l'inhibition hypothalamique sur cette fonction. La lésion des noyaux ventromédian et prémammillaire entraîne, en revanche, une levée de l'inhibition hypothalamique sur la sécrétion de prolactine.

La stimulation de l'hypothalamus antéro-médian entraîne également une élévation du taux des hormones lutéotropes circulantes, et donc une répression de l'activité inhibitrice de l'hypothalamus sur la fonction prolactinique hypophysaire. C'est là un autre exemple d'action antagoniste de deux structures hypothalamiques sur une fonction hypophysaire : le renforcement, par stimulation électrique, de l'activité du centre antérieur produit le même effet que l'inactivation du centre postérieur.

Dans cette optique, la sécrétion transitoire de LTH immédiatement consécutive à des lésions de la région préoptique peut être considérée comme une conséquence indirecte de l'intervention, c'est-à-dire comme une stimulation fugace de l'hypothalamus antéro-médian sous l'effet des courants mis en jeu lors de la destruction électrolytique. Il en résulte une brève répression de l'effet inhibiteur du complexe ventromédian-prémammillaire sur la fonction prolactinique, provoquant une brève décharge de LTH. Cette décharge a pour effet immédiat de maintenir la fonction du corps jaune et de promouvoir la sécrétion de progestérone. Le couple LTH-progestérone peut ainsi atteindre son niveau d'auto-entretien (Alloiteau, 1962) qui permet aux corps jaunes fonctionnels de se maintenir, grâce au feed-back négatif de la progestérone sur la libération de prolactine jusqu'à leur déclin biologique.

Le retentissement des lésions du noyau arqué sur la fonction prolactinique s'explique de la même manière que leur effet sur la sécrétion de FSH : l'atteinte du faisceau hypothalamo-hypophysaire causée par ce type de destruction produit une déconnection hypothalamo-hypophysaire partielle ; or nous savons que, chez les Mammifères, l'interruption des liens neurovasculaires qui unissent l'hypophyse au diencéphale provoque une augmentation de la sécrétion de prolactine.

*Facilitation progestéronique
de la réponse ovarienne à LH*

L'action facilitatrice directe de la progestérone sur la réponse ovarienne à LH, chez les animaux en oestrus permanent ne répondant plus à l'hormone de lutéinisation, permet peut-être d'expliquer les effets divergents de la progestérone selon le moment de son administration dans le cycle oestrien (Everett, 1952). L'action directe de la progestérone sur l'ovaire serait plus lente que son action indirecte, hypothalamique, sur le stockage de LH par l'hypophyse (Gorski et Barraclough, 1962) ; on peut ainsi mieux comprendre qu'une injection précoce de progestérone facilite ou avance l'ovulation, alors qu'une injection plus tardive l'inhibe ou la retarde (Everett et Sawyer, 1964).

Une sensibilisation directe de l'ovaire par les stéroïdes a déjà été décrite (Bullough, 1946 ; Aron et coll., 1962), mais dans les expériences de ces auteurs, il s'agissait d'une facilitation par les oestrogènes. Aron et Asch (1960) ont d'ailleurs noté que l'injection de gonadotrophine en dehors de la période de sensibilité optimale de l'ovaire pouvait donner lieu à la formation de corps jaunes atypiques, dans lesquels l'ovocyte reste inclus ; nous avons également observé ce phénomène dans nos séries expérimentales.

L'existence d'une action directe de la progestérone sur la sensibilité ovarienne permet également de mieux comprendre l'absence de réponse à l'injection de LH exogène chez les sujets porteurs de lésions de la région arquée. En effet, ces animaux ont subi une atteinte plus profonde des mécanismes de commande hypothalamo-hypophysaires, puisque la lésion détruit le centre commandant la libération trophique de LH en même temps que certaines fibres du tractus hypothalamo-hypophysaire ; l'involution manifeste de toutes les structures ovariennes consécutive à l'intervention réduit vraisemblablement même la sécrétion basale de progestérone, qui peut être assurée par d'autres structures que le corps jaune (Hilliard et Sawyer, 1964), et abaisse ainsi la réactivité des follicules à l'hormone de lutéinisation.

La réactivation du cycle d'animaux en oestrus permanent par lésion préoptique sous l'effet d'injections répétées de progestérone, décrite par Greer (1951b) et par Alloiteau (1954a et b), procède sans doute aussi de l'action facilitatrice directe de la progestérone. Au bout d'un certain temps de traitement, l'ovaire récupère ainsi une sensibilité suffisante pour répondre à la sécrétion réduite, mais non négligeable de LH assurée par

les animaux porteurs de lésions préoptiques (McCann, 1963). Une fois réactivé, le corps jaune de ces sujets ne se maintient pas ; cette observation est en accord avec les données que nous avons présentées sur la sécrétion de LTH chez les animaux lésés. Mais la récupération de la sensibilité ovarienne sous l'effet conjoint de la progestérone et du premier cycle restauré suffit à expliquer le déclenchement de cycles ultérieurs.

Mentionnons encore que des expériences récentes (Hoffmann et Schwartz, 1965) suggèrent aussi une facilitation de l'ovulation sous l'effet de la progestérone : des animaux à ovulation bloquée pendant plusieurs jours par un traitement à la progestérone, selon la technique d'Everett (1952), ont présenté dès l'interruption du traitement inhibiteur une réponse ovulatoire marquée que le nembutal n'a plus été en mesure d'empêcher. Le même effet a été observé dans le cas de l'ovulation post-partum, qui survient en fin de gestation, c'est-à-dire sur un terrain imprégné de progestérone.

Les auteurs de ce travail n'incriminent pas la sensibilité ovarienne dans l'intensité de la réponse ovulatoire qu'ils ont obtenue ; mais les conclusions tirées de nos propres observations peuvent permettre de le faire.

La même action protectrice de la progestérone contre des perturbations post-lésionnelles de la libération de LH a été observée dans un travail sur l'influence de lésions hypothalamiques sur l'ovo-implantation (Kordon et Psychoyos, 1966). Nous avons constaté que la libération de LH nécessaire à l'implantation des blastocystes (Alloiteau, 1960) n'était pas affectée pendant la gestation (et donc en présence de progestérone) par des lésions hypothalamiques qui, dès la fin de la gestation, induisirent l'instauration de l'oestrus permanent.

Déterminisme du cycle oestrien et de ses dysfonctions expérimentales

Essayons maintenant d'esquisser une vue d'ensemble du déterminisme et des modalités du contrôle intégré de l'hypothalamus sur les fonctions que nous avons étudiées, à la lumière des données de la littérature et de nos propres

observations.

A l'initiation de la phase folliculaire du cycle, le centre hypothalamique prémammillaire stimule le développement folliculaire, par l'intermédiaire d'une libération accrue de FSH hypophysaire - la sécrétion de faibles quantités de LH étant simultanément assurée par l'activité trophique du noyau arqué. Les follicules deviennent donc fonctionnels et se mettent à sécréter des oestrogènes.

L'arrivée d'un taux croissant d'oestrogènes au niveau de la région préoptique facilite la mise en jeu de l'activité trophique positive de cette structure sur la décharge cyclique de LH ; au moment où cette facilitation coïncide avec la période de facilitation propre conférée à ce noyau par sa rythmicité interne (cette rythmicité étant elle-même "mise à l'heure" du rythme nyctéméral), la libération de LH provoque l'ovulation et la formation de corps jaunes. Parallèlement, la facilitation du centre préoptique sous l'effet de l'élévation du taux d'oestrogènes renforce son action inhibitrice sur le centre postérieur, empêchant ainsi ce centre de promouvoir une libération excessive de FSH.

En même temps, le centre préoptique réprime temporairement le complexe ventromédian-prémammillaire inhibiteur de la décharge de LTH ; une brève élévation du taux de la prolactine circulante est ainsi réalisée, qui n'atteint une intensité suffisante que sous l'effet de stimuli spécifiques, comme l'excitation du col utérin. Dans ce dernier cas, des quantités plus importantes de progestérone sont sécrétées et déclenchent le phénomène "d'emballement" de l'axe LTH-progestérone par stimulation réciproque de chacune de ces hormones sur la décharge de l'autre (Rothchild, 1960a; Alloiteau, 1962), d'où la persistance fonctionnelle auto-entretenu des corps jaunes de pseudogestation ou de gestation.

En l'absence d'une stimulation suffisante pour atteindre le niveau critique d'auto-entretien de la fonction prolactinique, la sécrétion de progestérone par le corps jaune cyclique néoformé demeure fugace. L'abaissement du taux d'oestrogènes circulants consécutif à la transformation des follicules fonctionnels en corps jaunes réduit l'activité répressive des structures préoptiques sur le centre prémammillaire ; ce dernier

peut donc initier une nouvelle période de stimulation folliculaire, et le cycle recommence.

Après lésion de la région préoptique, l'action antagoniste exercée normalement par ce centre sur le centre postérieur est abolie. Ce dernier, en l'absence de toute répression, devient donc hyperactif et entraîne une stimulation ininterrompue de la croissance des follicules ovariens. Le passage du courant lésionnel stimule brièvement des circuits d'interconnection, juste après l'opération, réprimant ainsi de manière fugace l'inhibition hypothalamique sur la fonction prolactinique ; lorsque la lésion est réalisée en pro-oestrus ou en oestrus, la prolactine ainsi libérée met en marche le moteur à emballement de la sécrétion de progestérone pendant la durée normale d'une pseudogestation.

Une lésion prémammillaire réalisée chez un animal déjà porteur d'une lésion préoptique entraîne la régression des follicules hypertrophiés ; la baisse du taux d'oestrogènes circulants ainsi provoquée débloque le mécanisme de libération de LH inhibé par l'excès d'hormone périphérique, à condition que l'intégrité de ce mécanisme ne soit pas elle-même touchée.

Après lésion du centre postérieur, la libération de FSH est irréversiblement perturbée. La quantité d'oestrogènes sécrétée est si faible que le seuil de facilitation du centre libérateur de LH par les oestrogènes n'est jamais atteint, si bien qu'aucune décharge rythmique de LH n'est possible. En revanche, la sécrétion accrue de LTH induit immédiatement l'apparition d'une pseudogestation lorsque la formation de corps jaunes est provoquée par l'injection des hormones gonadotropes appropriées.

La lésion du noyau arqué réduit la quantité de FSH excrétée par l'hypophyse, probablement par atteinte du faisceau hypothalamo-hypophysaire, et, en même temps, supprime la sécrétion basale de LH, entraînant ainsi une atteinte très profonde de l'ovaire, carencé en ses deux principales hormones trophiques. Le manque d'imprégnation progestérone de l'ovaire qui en résulte rend ce dernier inapte à répondre à LH, au moins aux doses qui induisent normalement la lutéinisation.

La lésion du noyau ventromédian antérieur a un retentissement un peu moins marqué que la lésion arquée ; elle déprime la sécrétion basale de LH mais n'affecte pas la production de FSH.

Enfin, la lésion de l'éminence médiane retentit sur toutes les fonctions gonadotropes, par l'interruption du flux des stimulines trophiques (FRF, LRF) et inhibitrices (PIF ou anti-LTH) consécutive à la destruction de la jonction neurovasculaire hypothalamo-hypophysaire.

Conclusion

L'étude expérimentale et analytique que nous avons entreprise nous a permis d'esquisser le schéma d'organisation de la régulation hypothalamique des fonctions gonadotropes. Plusieurs centres concourent à ce contrôle, qui implique, côte à côte, des mécanismes de rétroaction capables d'empêcher la production hormonale d'excéder son niveau physiologique, et des mécanismes de "rétroaction positive" (feed-back positif) qui provoquent un "emballement" de la production de progestérone - ce dispositif singulier semble d'ailleurs jouer un rôle capital dans la gestation, puisqu'il permet, sur un simple signal somesthésique (l'excitation du col utérin) et par l'abolition du cycle oestrien, de bouleverser pendant une durée déterminée l'équilibre hormonal "de croisière" de l'organisme.

Le déterminisme temporel très strict qui préside à l'alternance des stades du cycle sexuel est lui même assuré par deux structures (centre préoptique et centre prémammillaire) dont l'activation est intermittente et alternative : la structure hypothalamique postérieure initie la phase folliculaire du cycle en commandant la croissance folliculaire et la sécrétion d'oestrogènes ; cette sécrétion stimule à son tour la structure hypothalamique préoptique qui initie la phase lutéale du cycle en transformant les follicules en corps jaunes.

Le fonctionnement alternatif de deux structures associées constitue en fait un circuit oscillant. Il est curieux de constater que c'est précisément à l'aide de circuits oscillants que les

techniques modernes réalisent les synchronisations les plus délicates. Or l'hypothalamus, lui aussi, doit faire fonction de métronome (ou, en langage électronique, de "base de temps") pour assurer l'alternance constante des sécrétions gonadotropes. Il est en outre capable de corriger d'éventuelles déviations de son métronome par rapport aux rythmes externes immuables, comme le cycle oestrien, par l'intermédiaire du système sensoriel.

De nombreuses lacunes subsistent encore dans nos conceptions du contrôle hypothalamique des fonctions gonadotropes. Ainsi, par exemple, les effets du centre postérieur semblent inversement proportionnels à ceux que l'on obtient sous l'action d'extraits épiphysaires (Moszkowska, 1964) ; l'existence de connexions nerveuses étroites entre la région mammillaire et l'épithalamus, bien mieux relié à l'hypothalamus postérieur qu'à toutes les autres régions du diencephale (par l'intermédiaire notamment du faisceau mammillo-thalamique), pourrait impliquer que le retentissement du centre postérieur sur la sphère génitale s'effectue, au moins partiellement, par l'intermédiaire d'une inhibition de l'épiphyse.

En outre, des servomécanismes "courts" (feed-back direct des stéroïdes sur l'hypophyse ou sur l'ovaire) jouent peut-être un rôle plus important que celui que nous leur attribuons actuellement, évitant ainsi à l'hypothalamus de prendre connaissance des réglages de détail qui peuvent être traités à un échelon inférieur.

La conception très "mécaniste" que nous avons encore du contrôle hypothalamo-hypophysaire - dont témoignent par exemple de fréquentes références à des "moteurs", à des "freins" ou à des "transmetteurs" - sera sans doute bientôt dépassée au profit d'une conception plus fonctionnelle et plus dynamique. Cette conception impliquera peut-être la reconnaissance d'un codage de l'information neuroendocrinienne, qui rendrait mieux compte de la globalité des phénomènes endocriniens et des interactions permanentes qui existent entre les régulations de toutes les fonctions adénohypophysaires. Des concepts de cet ordre ont récemment été suggérés par Grossmann (1964) qui a émis l'hypothèse d'un codage neuro-

pharmacologique de l'action des transmetteurs hypothalamiques ; les aminés biogènes, abondantes dans tous les circuits neuroendocriniens du système nerveux central pourraient avoir un rôle important dans ce codage, ainsi que l'ont montré Krieger et Krieger (1964) en ce qui concerne le contrôle de la fonction corticotrope. De nouvelles recherches conduites dans cet esprit permettront peut-être de simplifier la conception que nous avons de phénomènes qui paraissent, aujourd'hui encore, d'une grande complexité.

RESUME

De nombreux auteurs se sont attachés à l'étude des corrélations hypothalamo-hypophysaires gonadotropes des Vertébrés ; mais les techniques qu'ils ont utilisées ne sont guère comparables et les résultats souvent contradictoires, si bien qu'il était difficile de se faire une idée synthétique du contrôle nerveux des fonctions de reproduction.

L'auteur a procédé à une étude systématique des mécanismes hypothalamiques qui assurent la régulation des fonctions adénohypophysaires gonadotropes de la Ratte. Ce travail a porté sur toutes les structures de l'hypothalamus impliquées dans la commande gonadotrope, et a été réalisé à l'aide de plusieurs techniques distinctes mais complémentaires, de manière à affaiblir la portée des objections de fond qui peuvent être faites à chacune de ces techniques prises séparément. Le retentissement des interventions pratiquées a en outre été apprécié par un recours simultané à des critères pondéraux, histophysiologiques, cytologiques, et à des dosages hypophysaires.

Effet des lésions hypothalamiques

Des destructions bilatérales peu étendues de quatre zones différentes de l'hypothalamus (la région préoptique basale et plus précisément la zone située juste en dehors du noyau suprachiasmatic ; l'aire supraoptique jusqu'au bord antérieur du noyau ventromédian ; la région du noyau arqué et enfin la région pré-mammillaire) perturbent la sécrétion des hormones gonadotropes et abolissent l'ovulation et la lutéinisation ; mais, dans chaque cas, le mécanisme d'instauration des dysfonctions génitales observées est différent. Les lésions préoptiques suppriment la rétroaction exercée par les oestrogènes sur la sécrétion de FSH, et conduisent ainsi à un "emballement" de la folliculostimulation ; il en résulte une élévation irréfrénée du taux d'oestrogènes qui inhibe secondairement la décharge ovulante de LH.

Les lésions supraoptiques abolissent également, mais d'une manière primaire, la libération rythmique de l'hormone de lutéinisation. Les lésions arquées diminuent la sécrétion des deux hormones FSH et LH ; cette action semble liée à une interruption partielle du faisceau hypothalamo-hypophysaire. Les lésions prémammillaires, à l'inverse des lésions préoptiques, inhibent fortement la sécrétion de FSH par l'hypophyse et d'oestrogènes par l'ovaire ; les résultats présentés indiquent que, dans ce cas, l'absence de facilitation oestrogénique - et non l'immaturité des follicules - est responsable du blocage de la lutéinisation.

Effet de la stimulation de l'hypothalamus

Des stimulations électriques aiguës et répétées ont été réalisées chez des animaux normaux et chez des animaux à ovulation bloquée par injection de testostérone (2 mg) au 5e jour de la vie.

a) Chez les sujets normaux, les effets de la stimulation ne peuvent être appréciés que sur les préparations chroniques. Dans ce cas, la stimulation répétée de la région prémammillaire et de la partie postérieure du noyau ventromédian entraîne l'instauration d'un oestrus vaginal permanent analogue à celui observé après lésion préoptique. La stimulation répétée de l'hypothalamus antéro-médian, elle, provoque une libération de LTH et un état pseudogestatif.

b) Chez les animaux stérilisés par la testostérone, la stimulation aiguë ou répétée de l'hypothalamus postérieur entraîne une croissance folliculaire brutale ; la stimulation répétée de la région supraoptique provoque l'ovulation ; la stimulation des autres régions demeure sans effet.

Effet de doubles lésions de l'hypothalamus

L'étude des fonctions du système nerveux central révèle souvent l'existence de mécanismes de double contrôle, qu'on peut mettre en évidence par des techniques de lésions

doubles, une seconde lésion rétablissant un équilibre perturbé par une destruction plus ancienne. Ces techniques n'ont cependant jamais été appliquées au problème des régulations neuro-endocriniennes.

Une lésion préammillaire pratiquée chez un animal déjà porteur d'une lésion préoptique annule les effets de cette dernière. L'hypersécrétion de FSH et l'hyper-développement folliculaire caractéristiques des destructions préoptiques sont alors supprimés ; l'ovulation et la lutéinisation sont rétablies, à condition que le centre commandant la libération rythmique ovulante de LH ne soit pas lui-même atteint par la lésion antérieure.

Il existe donc un double mécanisme régulateur de la fonction folliculostimulante ; la composante positive, stimulatrice, de ce mécanisme a son siège dans la région préammillaire alors que sa composante négative, inhibitrice, se trouve dans l'aire préoptique.

Sensibilité ovarienne des animaux lésés

Les lésions arquées entraînent une perturbation plus profonde des fonctions de reproduction que les autres lésions hypothalamiques ; l'ovaire de ces sujets devient moins sensible à l'hormone de lutéinisation et ne répond plus à l'injection de 2,5 μ g de LH. La sensibilité ovarienne peut être restaurée par un prétraitement à la progestérone, qui présente donc ainsi une action directe sur l'ovaire ; elle est également rétablie par un prétraitement à la gonadotrophine sérique (PMS).

La confrontation de ces résultats avec ceux de la littérature permet à l'auteur d'esquisser une vue d'ensemble du rôle des diverses structures hypothalamiques dans la commande des fonctions de reproduction, et de présenter de nouvelles hypothèses pour expliquer le déterminisme temporel de l'implication de ces structures dans la régulation du cycle oestrien normal et de ses dysfonctions expérimentales.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET, M. (1949). - Syndrome de Cushing. In : Glandes endocrines, Encyclopédie médico-chirurgicale, Masson, Paris, p. 1-5.
- ALLOITEAU, J. J. (1954a). - Effets de doses minimales de progestérone sur l'oestrus permanent consécutif à des lésions hypothalamiques chez la Ratte. C. R. Soc. Biol. (Paris), 148, 223.
- ALLOITEAU, J. J. (1954b). - Effets des doses minimales de progestérone sur les fonctions gonadotropes de la Ratte en oestrus permanent hypothalamique. C. R. Soc. Biol. (Paris), 148, 875.
- ALLOITEAU, J. J. (1956). - Stimulation nerveuse de la fonction folliculostimulante de l'hypophyse chez la Ratte. C. R. Acad. Sci. (Paris), 242, 931.
- ALLOITEAU, J. J. (1961). - Hypophysectomie au début de la gestation et nidation de l'oeuf chez la Ratte. C. R. Acad. Sci. (Paris), 253, 1348-1350.
- ALLOITEAU, J. J. (1962). - Régulation hypothalamique des fonctions gonadotropes hypophysaires : activité LTH. Biol. Méd. (Paris), 51, 250.
- ALLOITEAU, J. J. et COURVOISIER, B. (1953). - Effets de l'excitation du col utérin chez la Ratte après lésions hypothalamiques. C. R. Soc. Biol. (Paris), 147, 140-142.
- ALPHIN, T. H. et DEY, F. L. (1944). - Changes in the hypophysis after hypothalamic lesions. Fed. Proc., 3, 2.
- ANAND, B. K., MALKANI, P. K. et SIKAND, S. (1957). - Hypothalamic control over oestrus cycle in the rat. Indian J. Med. Res., 45, 503.
- ARON, C. et ASCH, L. (1960). - Données nouvelles sur les modalités et les facteurs de la lutéinisation chez la Ratte adulte. Arch. Anat. micr. morph. exp., 49, 177-206.
- ARON, C., ASCH, G. et ASCH, L. (1961). - Déclenchement de la ponte ovulaire et de la lutéinisation par le rapprochement sexuel chez les Mammifères dits à "ponte spontanée".

- C. R. Soc. Biol. (Paris), 155, 2173-2176.
- ARON, C., ASCH, G. et ASCH, L. (1962). - Recherches sur les facteurs de la lutéinisation et de la croissance folliculaire. Rôle joué par la folliculine dans les variations de la sensibilité des follicules ovariens à la gonadostimuline au cours du cycle oestral chez la Ratte. Arch. Anat. micr. morph. exp., 51, 27-54.
- ARON, M. et PETROVIC, A. (1960). - Contrôle hypothalamique des sécrétions gonadotrope, corticotrope et thyroïdienne dans la glande pituitaire du Cobaye femelle. Arch. anat. micr. morph. exp., 49, 363-394.
- ASCHNER, B. (1912). - Zur physiologie des Zwischenhirns. Wien. klin. Wschr., 27, 1042-1043.
- ASSENMACHER, I. (1958). - Recherches sur le contrôle hypothalamique de la fonction gonadotrope préhypophysaire chez le canard. Arch. Anat. micr. morph. exp., suppl. 47, 447-572.
- ASTWOOD, E. B. (1941). - The regulation of corpus luteum function by hypophysial luteotrophin. Endocrinology, 28, 309.
- BABINSKI, M. J. (1900). - Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. Rev. neurol., 8, 531-533.
- BAILEY, P. et BREMER, F. (1921). - Experimental diabetes insipidus. Arch. int. Med., 28, 773-803.
- BARGMANN, W. (1954). - Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer Verlag, Göttingen.
- BARRACLOUGH, C. A. (1959). - Induction of ovulation in the sterile rat by hypothalamic stimulation. Anat. Rec., 133, 248.
- BARRACLOUGH, C. A. et GORSKI, R. A. (1961). - Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen and sterility in the female rat. Endocrinology, 68, 68.
- BARNETT, R. S. et GREEP, R. O. (1951). - The primary gonadotropic activity of stalk sectioned male rats. Endocrinology, 49, 337-348.
- BARNETT, R. J. et MAYER, J. (1954). - Endocrine effect of hypothalamic lesions. Anat. Rec., 118, 374.

- BARRY, J. (1958). - De l'existence, dans le diencephale de certains Mammifères, de groupes cellulaires neurosécrétoires distincts des noyaux supraoptique et paraventriculaire. In : *Patophysiologia diencephalica*, Springer Verlag, Wien, p 31.
- BENOIT, J. (1937). - Facteurs externes et internes de l'activité sexuelle. II. Etude du mécanisme de la stimulation par la lumière de l'activité testiculaire chez le Canard domestique. *Bull. Biol. Fr. Belg.*, 71, 393-437.
- BENOIT, J. et ASSENMACHER, I. (1951). - Circulation porte tubéro-préhypophysaire chez le canard domestique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 145, 1112-1115.
- BENOIT, J. et ASSENMACHER, I. (1955). - Le contrôle hypothalamique de l'activité préhypophysaire gonadotrope. *J. Physiol. (Paris)*, 47, 427-567.
- BIEDL, A. (1922). - Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. *Dtsch. med. Wschr.*, 48, 1630.
- BITTON, V., VASSENT, G. et PSYCHOYOS, A. (1965). - Réponse vasculaire de l'utérus au traumatisme, au cours de la pseudogestation chez la Ratte. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 261, 3474.
- BOGDANOVE, E. M. (1953). - Correlation of adenohypophyseal cytology with target organ histology and pituitary gonadotrophin assays in Rats with hypothalamic lesions. *Anat. Rec.*, 115, 285, abstr. 231.
- BOGDANOVE, E. M. (1957). - Selectivity of the effects of hypothalamic lesions on pituitary trophic hormone secretion in the rat. *Endocrinology*, 60, 689.
- BOGDANOVE, E. M. (1963a). - Local actions of target gland hormones on the rat adenohypophysis. In : *Colloque international sur la cytologie de l'adénohypophyse*. Editions du Centre National de la Recherche Scientifique. Paris, p. 164-181.
- BOGDANOVE, E. M. (1963b). - Direct gonad-pituitary feedback : a analysis of effects of intracranial estrogen deposits on gonadotrophin secretion. *Endocrinology*, 73, 696-712.
- BOGDANOVE, E. M. (1964). - The role of the brain in the

- regulation of pituitary gonadotrophic secretion. Vitamins and Hormones, 22, 205-260.
- BOGDANOVE, E. M. et HALMI, N. S. (1953). - Effect of hypothalamic lesions and subsequent propylthiouracil treatment on pituitary structure and function in the rat. Endocrinology, 53, 274.
- BOGDANOVE, E. M. et SCHOEN, H. C. (1959). - Precocious sexual development in female rats with hypothalamic lesions. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 100, 664.
- BOGDANOVE, E. M., SPIRTOS, B. N. et HALMI, N. S. (1955). - Further observations on pituitary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. Endocrinology, 57, 302.
- BROLIN, S. E. (1945). - A study of the structural and hormonal reactions of the pituitary body of rats exposed to cold. Acta anat. Basil., suppl. 3, 7-165.
- BROWN-GRANT, K. (1957). - The "feed-back" hypothesis of the control of thyroid function. Ciba Found. Colloq. Endocr. 10, 97-116.
- BULLOUGH, W. S. (1946). - Mitotic activity in the adult female mouse, *mus musculus* L. A study of its relation to the oestrous cycle in normal and abnormal conditions. Phil. Trans. Roy. Soc. B., 231, 453-516.
- BUNDE, C. A. et GREEP, R. O. (1936). - Suppression of persisting corpora lutea in hypophysectomized rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 35, 235-237.
- BUSTAMANTE, M., SPATZ, H. et WEISSCHEDEL, E. (1942). - Die Bedeutung des Tubercinereum des Zwischenhirns für das Zustandekommen der Geschlechtsreife. Dtsch. med. Wschr., 68, 289-92.
- CAHANE, M. et CAHANE, T. (1935). - Sur certaines modifications de l'hypophyse après une lésion du centre infundibulaire régulateur de la fonction génitale. Rev. endocr. (Paris), 13, 366-71.
- CAHANE, M. et CAHANE, T. (1936). - Sur certaines modifications des glandes endocrines après une lésion diencéphalique. Rev. endocr. (Paris), 14, 472-87.

- CAMPBELL, H.J., FEUER, G., GARCIA, J. et HARRIS, G. W. (1961). - Infusion of brain extracts into the anterior pituitary gland and the secretion of gonadotrophic hormone J. Physiol. (London), 157, 30.
- CAMUS, J. et ROUSSY, G. (1913). - Hypophysectomie et polyurie expérimentales. C. R. Soc. Biol. (Paris), 75, 483-486
- CAMUS, J. et ROUSSY, G. (1920). - Diabète insipide expérimental et atrophie génitale. C. R. Soc. Biol. (Paris), 83, 901-902.
- CHRISTIAN, C.D. et MARKEE, J.E. (1958). - Failure of spinal cord transection to prevent ovulation following hypothalamic stimulation in the rabbit. Acta Endocr. (Kbh.), 29, 401.
- COOK, A.R. (1959). - Effect of hypothalamic lesions on endocrine activity in female rats. Texas Rep. Biol. Med., 17, 512.
- CORBIN, A. (1960). - Effect of posterior hypothalamic lesions on sexual maturation of immature female albino rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 103, 208.
- CORBIN, A. et SCHOTTELIUS, B.A. (1960). - Effects of posterior hypothalamic lesions on sexual maturation of immature female albino rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 103, 208-210.
- COURRIER, R. et COLONGE, A. (1957). - Résultat de greffes hypophysaires chez le Rat. C. R. Acad. Sci. (Paris), 245, 388-391.
- COURRIER, R., GUILLEMIN, R., JUTISZ, M., SAKIZ, E., et ASCHHEIM, P. (1961). - Présence dans un extrait d'hypothalamus d'une substance qui stimule la sécrétion de l'hormone antéhypophysaire de lutéinisation. C. R. Acad. Sci. (Paris), 253, 922.
- CRITCHLOW, V. (1958). - Ovulation induced by hypothalamic stimulation in the anesthetized rat. Am. J. Physiol., 195, 171.
- D'ANGELO, S.A. (1959). - Thyroid hormone administration and ovarian and adrenal activity in rats bearing hypothalamic lesions. Endocrinology, 64, 685.
- D'ANGELO, S.A. (1960). - Hypothalamus and endocrine function in persistent estrous rats at low environmental temperature. Am. J. Physiol., 199, 701.
- D'ANGELO, S.A. et KRAVATZ, A.S. (1960). - Gonadotropic hormone function in persistent estrous rats with hypothalamic lesions. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 104, 130.

- DAVIDSON, J. M., COUTOPOULOS, A. N. et GANONG, W. F. (1960a). - Trophic hormone content of the anterior lobe of the pituitary gland in normal and castrate male dogs. Acta Endocr. (Kbh.), 34, 169.
- DAVIDSON, J. M., COUTOPOULOS, A. N. et GANONG, W. F. (1960b). - Decreased gonadotrophic hormone content of the anterior pituitary gland in dogs with hypothalamic lesions. Endocrinology, 66, 735.
- DE FEO, V. J. (1963). - Temporal aspects of uterine sensitivity in pseudopregnant and pregnant rats. Endocrinology, 72, 305-316.
- DE GROOT, J. et HARRIS, G. W. (1950). - Hypothalamic control of the secretion of the adrenocorticotrophic hormone. J. Physiol. (London), 111, 335.
- DESCLAUX, P. et SOULAIRAC, A. (1947). - Variations hypophysaires après lésions hypothalamiques. C. R. Ass. Anat., 51, 148.
- DESCLIN, L. (1958). - Influence de la réserpine sur la glande mammaire du rat normal, du rat hypophysectomisé ou du rat hypophysectomisé porteur d'une greffe hypophysaire dans la capsule du rein. C. R. Soc. Biol. (Paris), 151, 1774.
- DESCLIN, L. (1962). - Discussion of the report on hormonal feed-back and gonadotrophin secretion. Proc. Int. Union physiol. Sci., XXII Int. Congress, 1, 637-639.
- DESCLIN, L., FLAMENT-DURAND, J. et GEPTS, W. (1961). - A propos de l'activité gonadotrope de l'hypophyse chez des rats en oestrus permanent résultant de lésions hypothalamiques. Arch. Anat. micr. morph. exp., 50, n°3, 329-340.
- DESCLIN, L., FLAMENT-DURAND, J. et GEPTS, W. (1962). - Transplantation of the ovary to the spleen in rats with persistent estrus resulting from hypothalamic lesions. Endocrinology, 70/3, 429-438.
- DE WIED, D., BOUMAN, P. R. et SMELIK, P. G. (1958). - The effect of a lipid extract from the posterior hypothalamus and of Pitressin on the release of ACTH from the pituitary gland. Endocrinology, 62, 605-613.
- DEY, F. L. (1941). - Changes in ovaries and uterus in guinea-pigs with hypothalamic lesions. Amer. J. Anat., 69, 61-87.

- DONHOFFER, A. et SZENTAGOTHAI, J. (1962). - Argynophili-neurosecretion in the hypothalamic ventromedial nucleus. Biochim. Biol. experiment.
- DONOVAN, B. T. (1959). - The inhibitory action of the hypothalamus upon gonadotrophin secretion. In: Memoirs of the Society for Endocrinology, ed. by K. Fotherby, J. A. Loraine, J. A. Strong et P. Eckstein, Cambridge Univ. Press, London 9, 1.
- DONOVAN, B. T. et VAN DEN WERFF TEN BOSCH, J. J. (1956). - Oestrus in winter following hypothalamic lesions in the ferret. J. Physiol. (London), 132, 57-8.
- DONOVAN, B. T. et VAN DEN WERFF TEN BOSCH, J. J. (1956). - Precocious puberty in rats with hypothalamic lesions. Nature, 178, 745.
- DONOVAN, B. T. et VAN DEN WERFF TEN BOSCH, J. J. (1959a). - The hypothalamus and sexual maturation in the rat. J. Physiol. (London), 147, 78.
- DONOVAN, B. T. et VAN DEN WERFF TEN BOSCH, J. J. (1959b). - The relationship of the hypothalamus to oestrus in the ferret. J. Physiol. (London), 147, 93.
- ELWERS, M. et CRITCHLOW, V. (1960). - Precocious ovarian stimulation following hypothalamic and amygdaloid lesions in rats. Am. J. Physiol., 198, 381-385.
- ENDROCZI, E., KOVACS, S. et LISSAK, K. (1956). - Die Wirkung der hypothalamischen Reizung auf das endokrine und somatische Verhalten. Endokrinologie, 33, 271-278.
- ENDROCZI, E., KOVACS, S. et SZALAY, J. (1957). - Einfluss vom Hypothalamus Läsionen auf die Entwicklung des Körpers und verschiedener Organe bei neubarenen Tiere. Endokrinologie, 34, 168.
- ERDHEIM, J. S. (1904). - Über Hypophysenganggeschwülste von Hirncholestatomie. Sitzungsber. Akad. Wiss (Wien), 113, 537 - 726.
- EVERETT, J. W. (1947). - Hormonal factors responsible for deposition of cholesterol in the corpus luteum of the rat. Endocrinology, 41, 364-377.
- EVERETT, J. W. (1952). - Presumptive hypothalamic control of spontaneous ovulation. Ciba Found. Coll. Endocr., 4, 167-177.

- EVERETT, J.W. (1956). - Functional corpora lutea maintained for months by autografts of rat hypophyses. Endocrinology, 58, 786.
- EVERETT, J.W. (1961). - The preoptic region of the brain and its relation to ovulation. In : Control of ovulation, Pergamon Press, London, p. 101.
- EVERETT, J.W. (1965). - Ovulation in rats from preoptic stimulation through platinum electrodes. Importance of duration and spread of stimulus. Endocrinology, 76, 1195-1201.
- EVERETT, J.W. et HARP, J.R. (1960). - Electrical induction of ovulation in the rat and the question of duration of the natural neurogenous stimulus. 1st Internat. Cong. Endocrinol. Adv. Abstr. Short. Comm. n°4, Copenhagen.
- EVERETT, J.W. et RADFORD, H.M. (1961). - Irritative deposits from stainless steel electrodes in the preoptic rat brain causing release of pituitary gonadotropin. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 108, 604-609.
- EVERETT, J.W. et SAWYER, C.H. (1949). - A neural timing factor in the mechanism by which progesterone advances ovulation in the cyclic rat. Endocrinology, 45, 581-95.
- EVERETT, J.W. et SAWYER, C.H. (1950). - A 24-hours periodicity in the LH-release apparatus of female rats, disclosed by barbiturate sedation. Endocrinology, 47, 198-218.
- FEVOLD, H.L. (1941). - Synergism of the follicle stimulating and luteinizing hormone in producing estrogen secretion. Endocrinology, 28, 33.
- FLERKO, B. (1954). - Zur hypothalamischen Steuerung der gonadotropen Funktion der Hypophyse. Acta morph. Hung., 4, 475-92.
- FLERKO, B. (1954). - Die Epithelien des Eileiters und ihre hormonalen Reactionen. Z. mikr. anat. Forsch., 61, 99-118.
- FLERKO, B. (1956). - Die rolle hypothalamischer Strukturen bei der Hemmungswirkung der erhöhten Östrogenblutspiegels auf die gonadotrophinsekretion. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 9, 175.
- FLERKO, B. (1957a). - Le rôle des structures hypothalamiques dans l'action inhibitrice de la folliculine sur la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante. Arch. Anat. micr. Morph. exp., 46, 159-172.

- FLERKO, B. (1957b). - Einfluss experimenteller Hypothalamusläsion auf die durch Follikelhormon indirekt hervorgerufene Hemmung der Luteinisation. Endokrinologie, 34, 202.
- FLERKO, B. (1958). - Pituitary hypertrophy after anterior hypothalamic lesions. Acta Endocr. (Kbh.), suppl. 38, 82.
- FLERKO, B. (1959). - Über die Bedeutung diencephaler Strukturen bei der Regelung der Luteotrophinsekretion. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 16, 108-9.
- FLERKO, B. (1960). - Die Rolle von Nervenstrukturen des vorderen Hypothalamus in der auf Sexualhormonrückwirkung beruhenden Regulation der gonadotropen Adenohypophysenfunktion. Symp. Biol. Hung., 1, 79.
- FLERKO, B. et BARDOS, V. (1959). - Zwei verschiedene Effekte experimenteller Läsion des Hypothalamus auf die Gonaden. Acta Neuroveg. (Wien), 20, 248.
- FLERKO, B. et BARDOS, V. (1960). - Pituitary hypertrophy after anterior hypothalamic lesion. Acta Endocr. (Kbh.), 35, 375.
- FLERKO, B., BARDOS, V. et MESS, B. (1960). - Anterior hypothalamic LH-releasing mechanism. Ist Internat. Cong. of Endocrinol., Adv. Abstr. Short. Comm. n°10, Copenhagen.
- FROHLICH, A. (1901). - Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien, Klin. Rundschau, 15, 883-86.
- FULOP, J. (1952). - Veränderungen der Kerngrösse in der Nebennierenrinde nach Hypothalamusläsionen. Acta morph. Acad. Sci. Hung., 2, 41-49.
- GANONG, W. F. (1959). - Adrenal-hypophyseal interrelations. In: Comparative Endocrinology. J. Wiley and sons, New-York, p. 187-201.
- GANONG, W. F., NOLAN, A. M., DOWDY, A. et LUETSCHER J. A. (1961). - The effect of hypothalamic lesions on adrenal secretion of cortisol, corticosterone and aldosterone. Endocrinology, 68, 169.
- GAUPP, V. (1950). - Experimentelle Untersuchungen am Kaininchen zur Frage der Geschlechtsreife. Monatsch. kinderheilk., 98, 207-209.
- GELLERT, T. J. et GANONG, W. F. (1960). - Precocious pu-

- berty in rats with hypothalamic lesions, Acta endocr. (Kbr.), 33, 569-76.
- GELLHORN, E. (1957). - Autonomic imbalance and the hypothalamus. University of Minnesota Press, Minneapolis, 300 p.
- GORSKI, R. A. et BARRACLOUGH, A. (1962). - Studies on hypothalamic regulation of FSH secretion in the androgen-stemizated female rat. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.), 110, 298-300.
- GORSKI, R. A. et BARRACLOUGH, C. A. (1963). - Effects of low dosages of androgen on the differentiation of hypothalamic regulatory control of ovulation in the rat. Endocrinology, 73, 210-216.
- GREEN, J. O. et HARRIS, G. W. (1947). - The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. J. Endocr., 2, 136-146.
- GREEP, R. O. (1936). - Functional pituitary grafts in rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 34, 754-755.
- GREEP, R. O. (1938). - The effect of gonadotropic hormones on the persisting corpora lutea in hypophysectomized rats. Endocrinology, 23, 154-163.
- GREEP, R. O. et BARNETT, R. J. (1950). - Reinvestigation of pituitary stalk-sectioned rats. Anat. Rec., 108, 525-526.
- GREEP, R. O. et BARNETT, R. J. (1951). - The effect of pituitary stalk section on the reproductive organs of the female rat. Endocrinology, 49, 172-184.
- GREER, M. A. (1951). - Evidence of hypothalamic control of the pituitary release of thyrotropin. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 77, 603-608.
- GREER, M. A. (1951). - The effect of daily injections of progesterone on the persistent estrus produced in rats by hypothalamic lesions. J. clin. endocr., 11, 785-788.
- GREER, M. A. (1953). - The effect of progesterone on persistent vaginal oestrus produced by hypothalamic lesions in the rat. Endocrinology, 53, 380.
- GROSSMAN, S. P. (1964). - Behavioural effects of direct chemical stimulation of central nervous system structures. Int. J. Neuropharmacol., 3, 45.
- GROSZ, H. J. et ROTHBALLER, A. B. (1961). - Hypothalamic control of lactogenic function in the cat. Nature, 190, 349.

- GUILLEMIN, R. (1962). - Sur la nature des substances hypothalamiques qui contrôlent la sécrétion des hormones anté-hypophysaires. J. Physiol. (Paris), 55, 7.
- GUILLEMIN, R., HEARN, W. R., CHECK, W. R. et HONSHOLDER, D. E. (1957). - Control of corticotrophin release : further studies with in vitro methods. Endocrinology, 60, 488-506.
- GUYENOT, E. (1946). - Les deux actions gonadotropes de l'urine de femme enceinte. Rev. suisse zool., 53, suppl. 1 1-120.
- HARRIS, G. W. (1937). - The induction of ovulation in the rabbit by elective stimulation of the hypothalamo-hypophysial system. Phil. Trans. Roy. Soc. B., 122, 374.
- HARRIS, G. W. (1947). - The innervation and actions of the neurohypophysis ; An investigation using the method of remote-control stimulation. Phil. Trans. Roy. Soc. B., 132, 385-441.
- HARRIS, G. W. (1948). - Electrical stimulation of the hypothalamus and mechanism of neural control of the adenohypophysis. J. Physiol., 107, 418.
- HARRIS, G. W. (1952). - Hypothalamic control of the pituitary gland. Ciba Found. Coll. Endocr., 4, 106-114.
- HARRIS, G. W. (1955). - Neural control of the pituitary gland. E. Arnold, London.
- HARRIS, G. W. et JACOBSON, D. (1950). - Proliferative capacity of hypophyseal portal vessels. Nature, 165, 854.
- HARRIS, G. W. et JACOBSON, D. (1952). - Functional grafts of the anterior pituitary gland. Phil. Trans. Roy. Soc. B., 139, 263.
- HAUN, C. K. et SAWYER, C. H. (1961). - The role of the hypothalamus in initiation of milk secretion. Acta endocr. (Kbh.) 38, 99-106.
- HEINBECKER, P. (1944). - The pathogenesis of Cushing's syndrome. Medicine (Baltimore), 23, 225-247.
- HERTZ, R. (1960). - Gonadotropin and adrenocorticotropin from rat pituitary homografts as manifested by host response to chorionic gonadotropin and amphenone. Endocrinology, 66, 842-844.
- HESS, W. R. (1947). - Vegetative functionen und Zwischenhirn. Karger, Basel.

- HESS, W. R. (1948). - Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel
- HETHERINGTON, A. W. (1944). - Non-production of hypothalamic obesity in the rat by lesions rostral or dorsal to the ventromedial hypothalamic nuclei. J. Comp. Neurol., 30, 33-45.
- HETHERINGTON, A. W. et RANSON, S. W. (1939). - Experimental hypothalamico-hypophyseal obesity in the Rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 41, 465-466.
- HETHERINGTON, A. W. et RANSON, S. W. (1940). - Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat. Rec., 78, 148-172.
- HILLARP, N. A. (1949). - Studies on the localisation of hypothalamic centres controlling the gonadotrophic function of the hypophysis. Acta endocr. (Kbh.), 2, 11-23.
- HILLARP, N. A., OLIVECRONA, H. et SILFVERSKIÖLD, W. (1954). - Evidence for the participation of the preoptic area in male mating behaviour. Experientia (Basel), 10, 224-225.
- HILLIARD, J. et SAWYER, C. H. (1964). - Synthesis and release of Progesterin by rabbit ovary in vivo. In: Hormonal Steroids, ed. by L. Martini and A. Pezile, Academic Press, New York, vol. 1, p. 263-272.
- HISZAK, M. (1957). - Veränderungen der Zellkerngrösse in verschiedenen Hypothalamusnernen nach Kastration bzw. Verabreichung von Sexualsteroiden. Acta morphol. Acad. Sci. Hung.
- HOFF, H. E. et SCOTT, H. J. (1948). - Medical Progress : Physiology. N. Engl. J. Med., 239, 120-126.
- HOFFMANN, J. C. et SCHWARTZ, N. B. (1965a). - Timing of Post-partum Ovulation in the Rat. Endocrinology, 76, 620-625.
- HOFFMANN, J. C. et SCHWARTZ, N. B. (1965b). - Timing of Ovulation Following Progesterone Withdrawal in the Rat. Endocrinology, 76, 626-631.
- HOROWITZ, S. et VANDEN WERFF TEN BOSCH, J. J. (1962). - Hypothalamic sexual precocity in female rats operated shortly after birth. Acta Endocr. (Kbh.), 41, 301.
- IGARASHI, M., VALLAR, R. et McCANN, S. M. (1964). - Further studies on the follicle-stimulating hormone-releasing action of hypothalamic extracts. Endocrinology, 75, 901-907.

- JOST, A., DUPOUY, J.P. et MONCHAMP, A. (1966). - Fonction corticotrope de l'hypophyse et hypothalamus chez le fœtus de Rat. C.R. Acad. Sci. (Paris), 262, 147-150.
- KARPLUS, J.P. et KREIDL, A. (1918). - Gehirn und sympathicus. IV. Mitteilung. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 171, 192-200.
- KAWAKAMI, M. et SAWYER, C.H. (1959). - Neuroendocrine correlates of changes in brain activity thresholds by sex steroids and pituitary hormones. Endocrinology, 65, 652-668.
- KENNEDY, G.C. et MITRA, J. (1963). - Hypothalamic control of energy balance and the reproductive cycle in the rat. J. Physiol. (London), 166, 395-407.
- KOBAYASHI, T., SATO, H., MARUYAMA, M., ARAI, K. et TAKEZAWA, S. (1959). - Persistent estrus produced in rats by hypothalamic lesions. Endocr. Japon., 6, 107-12.
- KORDON, C. (1962). - Contrôle hypothalamique de l'adénohypophyse. Régulation de la fonction gonadotrope femelle. Activités FSH et LH. Biol. Med. (Paris), 51, 239.
- KORDON, C. (1964). - Retentissement de stimulations électriques de l'hypothalamus sur la fonction gonadotrope du rat. J. Physiol., 56, 386.
- KORDON, C. et BACHRACH, D. (1959a). - Influence de lésions hypothalamiques sur la fonction génitale de la ratte. C.R. Acad. Sci. (Paris), 248, 301-304.
- KORDON, C. et BACHRACH, D. (1959b). - Retentissement des lésions hypothalamiques sur l'activité hypophysaire du rat. J. Physiol. (Paris), 51, 500.
- KORDON, C. et GOGAN, F. (1964). - Localisation par une technique de microimplantation de structures hypothalamiques responsables du feed-back par la testostérone chez le Canard. C.R. Soc. Biol., 158, 1795-1798.
- KORDON, C. et PSYCHOYOS, A. (1966). - Effet de lésions de l'hypothalamus antérieur sur l'implantation des blastocystes chez le Rat. J. Physiol. (Paris), 58, sous presse.
- KOVACS, S., LISSAK, K. et ENDROCZI, E. (1959). - Effect of the lesion of paraventricular nucleus on the function of the pituitary, thyroid, adrenal cortex and gonadal systems. Acta

- Physiol. Ac. Sci. Hung., 15, 137.
- KRIEGER, D. T. et KRIEGER, H. P. (1964). - The effects of intrahypothalamic injection of drugs on ACTH release in the cat. In : Proceedings of the 2nd International Congress of Endocrinology. Excerpt. Med., Intern. Congr. series, 83, 640-645.
- LANDSMEER, L. M. F. (1963). - A survey of the analysis of hypophyseal vascularity. In : Advances in Neuroendocrinology, University of Illinois Press, Urbana, p. 29.
- LAQUEUR, G. L. et al. (1955). - Alterations of adrenal cortical and ovarian activity following hypothalamic lesions (based on eosinophil response, hormone assay and histological examination). Endocrinology, 57, 44.
- LAWTON, I. E. et SCHWARTZ, N. B. (1965). - Effect of LH on ovarian ascorbic acid over a 24 hours period. Endocrinology, 76, 276-81.
- LE GROS CLARK, W. E., BEATTIE, J., RIDDOCH, G. et DOTT, N. M. (1938). - The Hypothalamus. Oliver and Boyd. Edimburgh.
- LISK, R. D. et KANNWISCHER, L. R. (1964). - Light : Evidence for its direct effect on hypothalamic neurons. Science, 146, 272-73.
- MAGOUN, H. W. et RHINES, R. (1946). - An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. J. Neurophysiol. 9, 165-171.
- MARKEE, J. E., SAWYER, C. H. et HOLLINSHEAD, W. H. (1946). - Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. Endocrinology, 38, 345.
- MARSHALL, F. H. A. (1936). - Sexual periodicity and the causes which determine it. Philos. Trans. Roy. Soc. B., 226, 423.
- MASOOD, N. et MEITES, J. (1961). - Induction of mammary secretion in rats by electrical stimulation. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 106, 104-6.
- MASSOPUST, L. C. (1955). - The hypothalamic Syndrome in Rats with experimental lesions. Neurology (Minneapolis), 5, 472-478.
- McCANN, S. M. (1953). - Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat. Am. J. Physiol., 175, 13.

- McCANN, S. M. (1963). - Recent studies on the regulation of Hypophysial luteinizing hormone secretion. Am. J. Med., 34, 379.
- McCANN, S. M. et BROBECK, J. R. (1954). - Evidence for a role of the supraoptico-hypophyseal system in regulation of adrenocorticotrophin secretion. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 87, 319.
- McCANN, S. M. et FRIEDMAN, H. M. (1960). - The effect of hypothalamic lesions on the secretion of luteotrophin. Endocrinology, 67, 597.
- McCANN, S. M. et HABERLAND, P. (1960). - Further studies on the regulation of pituitary ACTH in rat with hypothalamic lesions. Endocrinology, 66, 217-21.
- McCANN, S. M. et SYDNOR, K. L. (1954). - Blood and pituitary adrenocorticotrophin in adrenalectomized rats with hypothalamic lesions. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 87, 369-73.
- McCANN, S. M., TALEISNIK, S. et FRIEDMAN, H. M. (1961). - LH-releasing activity in hypothalamic extracts. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 104, 432-434.
- MEITES, J., NICOLL, L. S. et TALWALKER, P. K. (1963). - The central nervous system and the secretion and release of prolactin. In : Advances in Neuroendocrinology. Ed. by A. V. Nalbandov, Univ. of Illinois Press, Urbana, p. 238.
- MESS, B. (1952). - Effects of hypothalamic lesions on Spermiogenesis. Acta morph. Ac. Sci. Hung., 2, 70.
- MITTLER, J. C. et MEITES, J. (1964). - In vitro stimulation of pituitary follicle-stimulating hormone release by hypothalamic extract. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 117, 309-313.
- MORUZZI, G. et MAGOUN, H. W. (1949). - Brain stem reticular formation and activation of the EEG. EEG Clin. Neurophysiol., 1, 455-473.
- MOSZKOWSKA, A. (1965). - Contribution à l'étude du mécanisme de l'antagonisme épiphyso-hypophysaire. Progress in Brain Research, vol. 10, 564-575.
- MOSZKOWSKA, A. et KORDON, C. (1960a). - Actions différentes des implants d'hypothalamus mâle et femelle sur la fonction gonadotrope de l'hypophyse greffée. C. R. Soc. Biol. (Paris), 154, 1420.

- MOSZKOWSKA, A. et KORDON, C. (1960b). - Action d'implants d'hypothalamus femelles lésés sur la fonction gonadotrope de l'hypophyse greffée C. R. Soc. Biol. (Paris), 154, 2021.
- MOSZKOWSKA, A. et KORDON, C. (1965). - Contrôle hypothalamique de la fonction gonadotrope et variation du taux des GRF chez le Rat. Gen. comp. Endocr., 5, 596.
- NAUTA, W. J. H. (1963). - Central nervous organization and the endocrine motor system. In : Advances in Neuroendocrinology, ed. by A. V. Nalbandov, University of Illinois Press, 5-20.
- NIKITOVITCH-WINER, M. et EVERETT, J. W. (1957). - Resumption of gonadotrophic function in pituitary grafts following retransplantation from kidney to median eminence. Nature (London), 180, 1434.
- NIKITOVITCH - WINER, M. et EVERETT, J. W. (1958). - Functional restitution of pituitary grafts retransplanted from Kidney to median eminence. Endocrinology, 63, 916.
- NIKITOVITCH-WINER, M. et EVERETT, J. W. (1959). - Histologic changes in grafts of rat pituitary on the Kidney and upon retransplantation under the diencephalon. Endocrinology, 65, 357.
- OLIVECRONA, H. (1957). - Paraventricular nucleus and pituitary gland. Acta physiol. scand., suppl. 136.
- OLIFFER, C. A. (1936). - Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. Am. J. Anat., 58, 195-225.
- QUINN, D. L. et ZARROW, M. X. (1965). - Inhibition of the release of the ovulating hormone in immature rats with hypothalamic lesions. Endocrinology, 77, 255-263.
- RACADOT, J. (1949). - Cytogenèse de la glande pituitaire chez quelques mammifères. G. Thomas, Nancy, 140pp.
- RANSON, S. W. et MAGOUN, H. W. (1939). - The hypothalamus. Ergeb. d. Physiol., 41, 56-163.
- RICHET, C., MARANON, G. et RYMER, M. (1948). - Pathologie de l'hypophyse. Données récentes. Baillière, Paris, 192pp.
- ROBINSON, T. J. (1954). - The production of coincident oestrus and ovulation in the anoestrus ewe with progesterone

- and pregnant mare serum. J. Endocr., 10, 117.
- ROTHCHILD, I. (1960a). - The corpus luteum-pituitary relationships : the association between the cause of luteotrophin secretion and the cause of follicular quiescence during lactation ; the basis for a tentative theory of the corpus luteum-pituitary relationships in the rat. Endocrinology, 67, 9.
- ROTHCHILD, I. (1960b). - The corpus luteum-pituitary relationships : the lack of an inhibiting effect of progesterone on the secretion of pituitary luteotrophin. Endocrinology, 67, 54.
- ROTHCHILD, I. (1965). - The corpus luteum-pituitary relationship : the luteolytic effect of LH in the rat. Acta endocr. (Kbh.), 49, 107-119.
- SAWYER, C. H., CRITCHLOW, B. V. et BARRACLOUGH, C. A. (1955). - Mechanism of blockade of pituitary activation in the rat by morphine, atropine and barbiturates. Endocrinology, 57, 345-354.
- SAWYER, C. H. et EVERETT, J. W. (1959). - Stimulatory and inhibitory effects of progesterone on the release of pituitary ovulating hormone in the rabbit. Endocrinology, 65, 644.
- SAWYER, C. H., HAUN, C. K., HILLIARD, J. et RADFORD H. M. (1960). - Evidence for identical hypothalamic areas controlling ovulation and lactation in the rabbit. In : Proceedings of the 1st International Congress of Endocrinology, Periodica, Copenhagen, p. 1139.
- SAWYER, C. H. et KAWAKAMI, M. (1959). - Characteristics of behavioral and electroencephalographic after-reactions to copulation and vaginal stimulation in the female rabbit. Endocrinology, 65, 622.
- SAWYER, C. H. et KAWAKAMI, M. (1961). - Interactions between the central nervous system and hormones influencing ovulation. In : Control of ovulation. Pergamon Press, London.
- SAWYER, C. H. et ROBINSON, B. (1956). - Separate hypothalamic area controlling pituitary gonadotrophic function and mating behavior in female cats and rabbits. J. Clin. Endocr., 16, 914.

- SCHARRER, E. (1954). - Hormones produced by neurosecretory cells. Rec. Progr. Hormone Res., 10, 183-240.
- SCHIAVI, R., JUTISZ, M., SAKIZ, E. et GUILLEMIN, R. (1963). - Stimulation of ovulation by purified LH-releasing factor (LRF) in animals rendered anovulatory by hypothalamic lesions. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 114, 426-429.
- SCHOTTELIUS, B.A. (1960). - Effects of posterior hypothalamic lesions on sexual maturation of immature female albino rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 103, 208.
- SCHREIBER, V. (1961). - A hypothalamic factor activating pituitary acid phosphatases and the secretion of TSH. Acta Endocrinologica, 7, 34-87.
- SCHWARTZ, N.B. (1964). - Communication personnelle.
- SELYE, H. (1933). - Effect of hypophysectomy on the ovary of immature Rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 31, 262-264.
- SELYE, H., COLLIP, J.B. et THOMSON, D.L. (1933). - On the effect of the anterior pituitary like hormone on the ovary of the hypophysectomized rat. Endocrinology, 17, 494-500.
- SMITH, P.E. (1927). - The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. The tuberal (hypothalamic) syndrome in the Rat. J. Am. med. Ass., 88, 158-161.
- SMITH, P.E. (1939). - The effect on the gonads of the ablation and implantation of the hypophysis and the potency of the hypophysis under various conditions. In : Sex and Internal Secretions, 2nd ed., E. Allen, C.H. Dauforth and E.A. Doisy Eds., ch. XVI, Baltimore : the Williams and Wilkins Company.
- SOULAIRAC, A. et SOULAIRAC, N.L. (1956a). - Modification du comportement sexuel et du tractus génital du rat mâle après lésions hypothalamiques. C. R. Soc. Biol. (Paris), 150, 1097.
- SOULAIRAC, A. et SOULAIRAC, N.L. (1956b). - Effets des lésions hypothalamiques sur le comportement sexuel et le tractus génital du rat mâle. Ann. Endocr. (Paris), 17, 731.
- STRAUSS, W.F. et MEYER, R.K. (1962). - Neural timing of ovulation in immature rats treated with gonadotrophin. Science, 137, 860.
- STUTINSKY, F. (1956). - Rapports du neurosécrétat hypothalamique avec l'adénohypophyse dans des conditions normales et expérimentales. In : Pathologia diencephalica, Springer-Verlag, Wien., p. 78-103.

- TALEISNIK, S. et McCANN, S.M. (1961). - Effects of hypothalamic lesions on the secretion and storage of hypophysial luteinizing hormone. Endocrinology, 68, 263.
- TSUNO, K. (1957). - Studies on the "sexual centers". J. jap. obst. gynec. Soc., 9, 165-174.
- VAN DEN WERFF TEN BOSCH, J.J., VAN REES, G.P. et WOLTHUIS, O.L. (1962). - Prolonged vaginal estrous and the normalestrous cycle in the rat. 2. ICSH in serum and pituitary gland. Acta endocr. (Kbh.), 40, 103.
- VAN DYKE, D.D. (1957). - Hypothalamic control of pituitary function and corpus luteum formation in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 95, 1.
- VAN DYKE, D.C., SIMPSON, M.E., LEPKOVSKY, S., KONEFF, A.A. et BROBECK, J.R. (1957). - Hypothalamic control of pituitary function and corpus luteum formation in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 95, 1-5.
- VAN REES, G.P. (1958). - The influence of progesterone on storage, production and release of gonadotrophin in the rat. Acta Endocr. (Kbh.), 38, 74.
- WESTMAN, A. et JACOBSON, D. (1937). - Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Hypophysen, Zwischenhirnsystems für die Produktion gonadotroper Hormone des Hypophysenvorderlappens. Acta obstet. gynec. Scand., 17, 235-265.
- WESTMAN, A. et JACOBSON, D. (1942). - The effect of estrogen on rabbits in which the pituitary stalk has been cut. Acta obst. Gynec. Scand., 22, 24-31.
- WESTMAN, A., JACOBSON, D. et HILLARP, N.A. (1943). - Ueber die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Produktion gonadotroper Hormone. Monatssche Geburtsh. Gynäk., 116, 225-250.
- WYSS, O.A.M. (1959). - Nouveaux appareils électrophysiologiques. Helv. physiol. pharmacol. Acta, 17, 7.

ERRATUM

Par suite d'une erreur, nous avons systématiquement écrit "mammillaire", "prémammillaire", "mamnillo-thalamique" au lieu de "mamillaire", "prémamillaire", "mamillothalamique". Nous prions le lecteur de bien vouloir nous en excuser.

P L A N C H E S

Planche I

FIGURE 1. - Coupe sagittale paramédiane de l'hypothalamus du Rat. Thionine, x 13

FIGURE 2. - Représentation schématique des principales structures de l'hypothalamus du Rat vues dans le même plan et au même niveau que sur la fig. 1.

FIGURE 3. - Représentation schématique de l'hypothalamus du Rat présentant les coordonnées stéréotaxiques des différentes structures (pour un animal pesant 200g.). h= coordonnées de hauteur (en mm au-dessus du zéro de l'appareil) ; a= coordonnées d'antériorité (en mm en avant du plan auriculaire). Une correction de +0,1 et +0,2 mm pour le repérage de l'hypothalamus postérieur et de l'hypothalamus antérieur, respectivement, a été ajoutée chez les animaux pesant plus de 240g.

1. commissure antérieure; 2. chiasma optique; 3. noyau supra-chiasmatique; 4. aire supraoptique; 5. noyau paraventriculaire; 6. noyau ventromédian; 7. noyau arqué; 8. éminence médiane; 9. noyau pré-mammillaire; 10. noyau mammillaire; 11. fornix; 12. faisceau mamillo-thalamique de Vicq d'Azyr.

HT ANT ou S.O., hypothalamus antérieur ou préoptique ; HT MOY ou TUBER, hypothalamus moyen ou tuber ; HT POST ou MAMM, hypothalamus postérieur ou mammillaire.

FIGURE 1

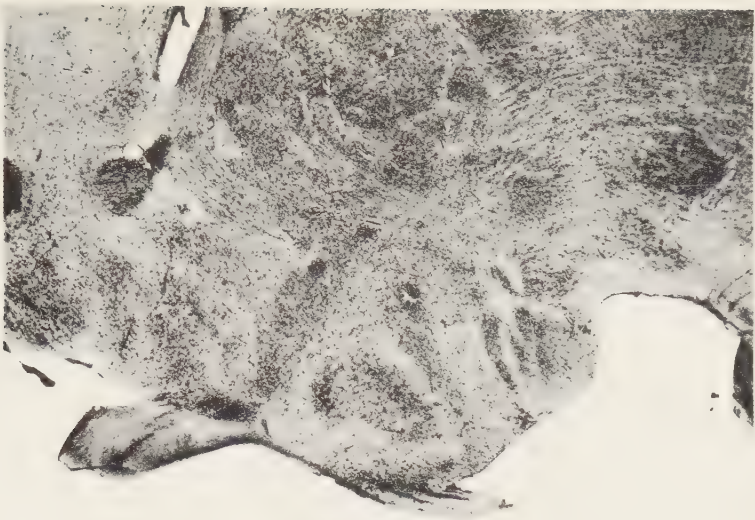


FIGURE 2

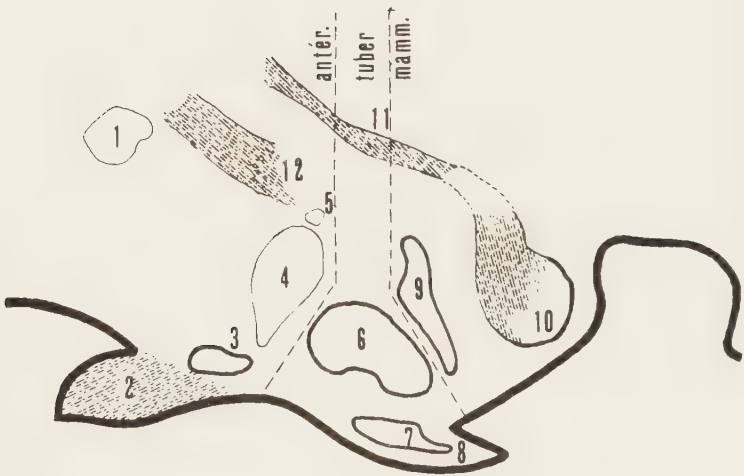


FIGURE 3

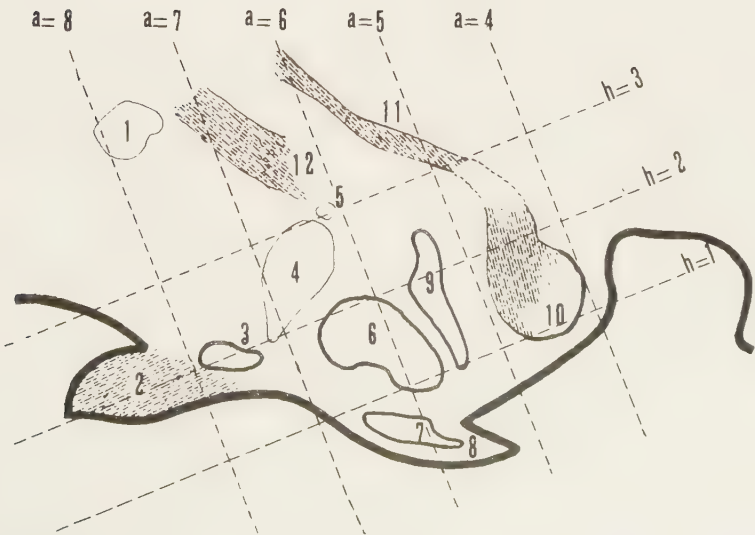


Planche II

FIGURE 4. Coupe sagittale paramédiane de l'hypothalamus du Rat. Thionine, $\times 13$

FIGURE 5. Coupe frontale de l'hypothalamus du Rat passant par la région préoptique. Thionine, $\times 13$

FIGURE 6. Coupe frontale de l'hypothalamus d'un animal porteur de lésions suprachiasmatiques. Thionine, $\times 13$

1, commissure antérieure; 2, chiasma optique; 3, noyau supra-chiasmatique; 4, aire supraoptique; 5, noyau paraventriculaire; 6, noyau ventromédian; 7, noyau arqué; 8, éminence médiane; 9, noyau prémammillaire; 10, noyau mammillaire; 11, fornix; 12, faisceau mammillothalamique de Vicq d'Azyr; 13, noyau supraoptique, L, lésion. Les traits pointillés sur les fig. 5 et 6 délimitent respectivement, dans les plans sagittal et frontal l'aire où les lésions sont efficaces.

FIGURE 4

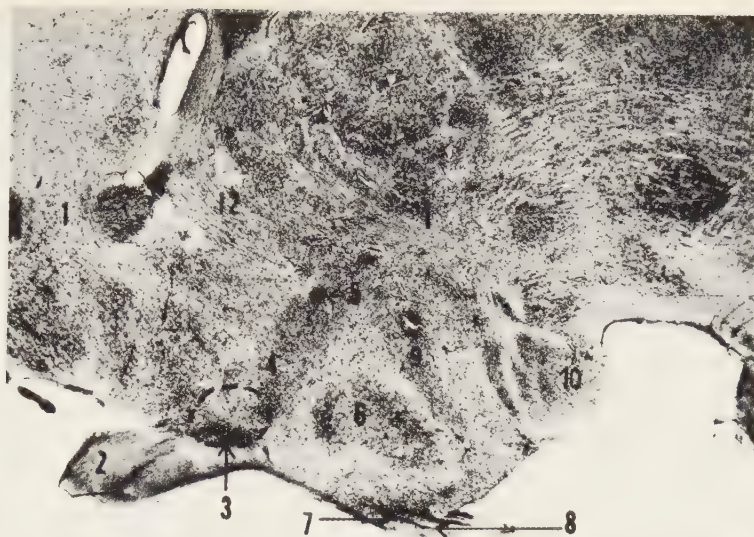


FIGURE 5



FIGURE 6



Planche III

FIGURE 7. - Coupe sagittale paramédiane de l'hypothalamus du Rat. Thionine, x 13

FIGURE 8. - Coupe frontale de l'hypothalamus du Rat passant au niveau de la région ventromédiane antérieure. Thionine, x 13

FIGURE 9. - Coupe frontale de l'hypothalamus d'un animal porteur d'une lésion de la région ventromédiane antérieure. Thionine, x 13

1, commissure antérieure; 2, chiasma optique; 3, noyau supra-chiasmatique; 4, aire supraoptique; 5, noyau paraventriculaire; 6, noyau ventromédian; 7, noyau arqué; 8, éminence médiane; 9, noyau prémammillaire; 10, noyau mammillaire; 11, fornix; 12, faisceau mamillothalamique de Vicq s'Azyr. L, lésion. Les traits pointillés sur les fig. 7 et 8 délimitent respectivement, dans les plans sagittal et frontal l'aire où les lésions sont efficaces.

FIGURE 7

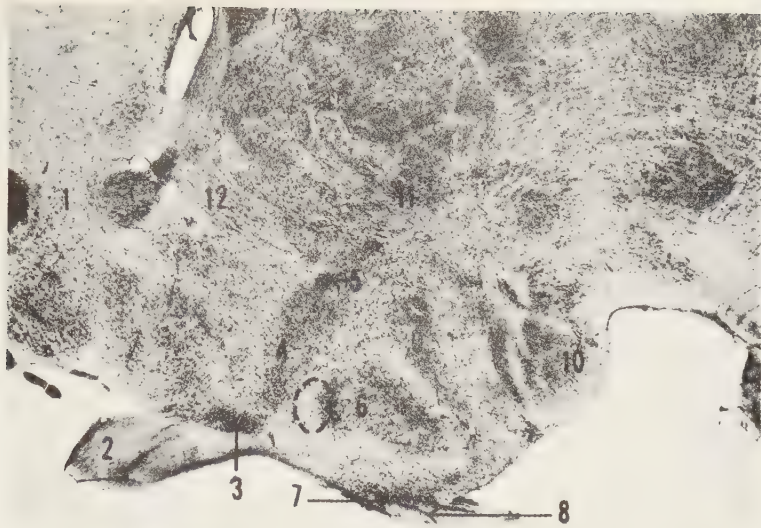


FIGURE 8



FIGURE 9



anche III

Planche IV

FIGURE 10.— Coupe sagittale paramédiane de l'hypothalamus du Rat. Thionine, x 13

FIGURE 11.— Coupe frontale de l'hypothalamus du Rat passant au niveau du noyau arqué. Thionine, x 13

FIGURE 12.— Coupe frontale de l'hypothalamus d'un animal porteur d'une lésion arquée. Thionine, x 13

1, commissure antérieure; 2, chiasma optique; 3, noyau supra-chiasmatique; 4, aire supraoptique; 5, noyau paraventriculaire; 6, noyau ventromédian; 7, noyau arqué; 8, éminence médiane; 9, noyau prémammillaire; 10, noyau mammillaire; 11, fornix; 12, faisceau mamillothalamique de Vicq d'Azyr. L, lésion. Les traits pointillés sur les fig. 10 et 11 délimitent respectivement, dans les plans sagittal et frontal l'aire où les lésions sont efficaces.

FIGURE 10

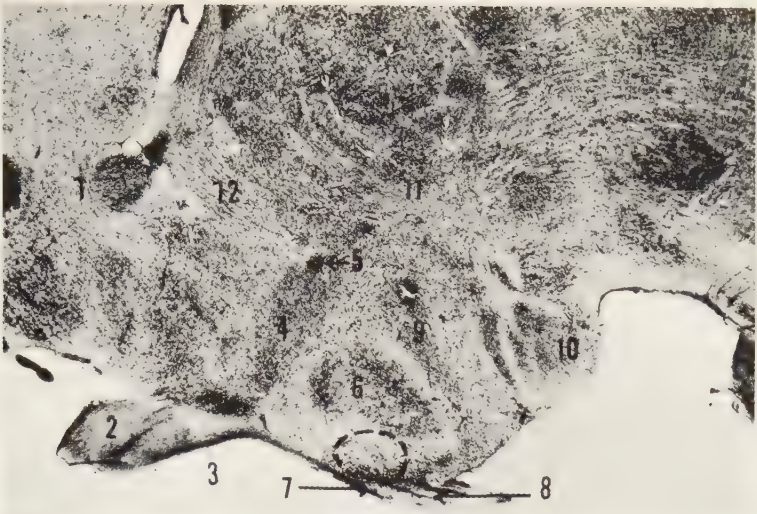


FIGURE 11

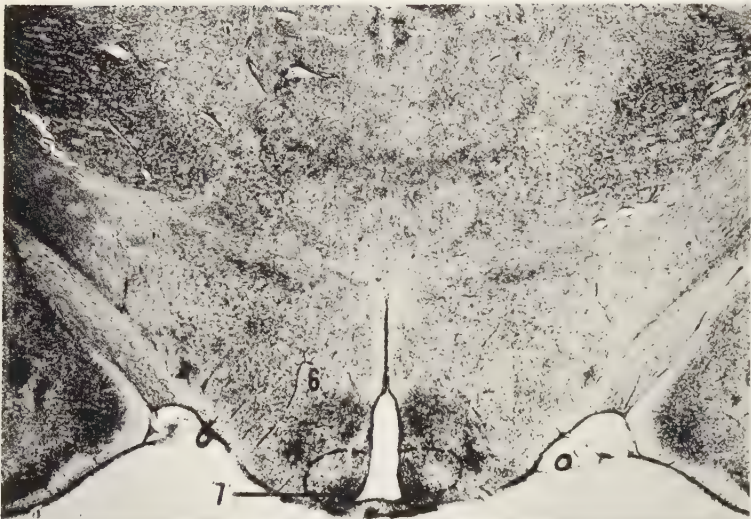


FIGURE 12



Planche V

FIGURE 13.—Coupe sagittale paramédiane de l'hypothalamus du Rat. Thionine, $\times 13$

FIGURE 14.—Coupe frontale de l'hypothalamus du Rat, passant au niveau de la région mammillaire. Thionine, $\times 13$

FIGURE 15.—Coupe frontale de l'hypothalamus d'un animal porteur d'une lésion prémammillaire. Thionine, $\times 13$

1, commissure antérieure; 2, chiasma optique; 3, noyau supra-chiasmatique; 4, aire supraoptique; 5, noyau paraventriculaire; 6, noyau ventromédian; 7, noyau arqué; 8, éminence médiane; 9, noyau prémammillaire; 10, noyau mammillaire; 11, fornix; 12, faisceau mamillothalamique de Vicq d'Azyr. L, lésion. Les traits pointillés sur les fig. 13 et 14 délimitent respectivement, dans les plans sagittal et frontal l'aire où les lésions sont efficaces.

FIGURE 13

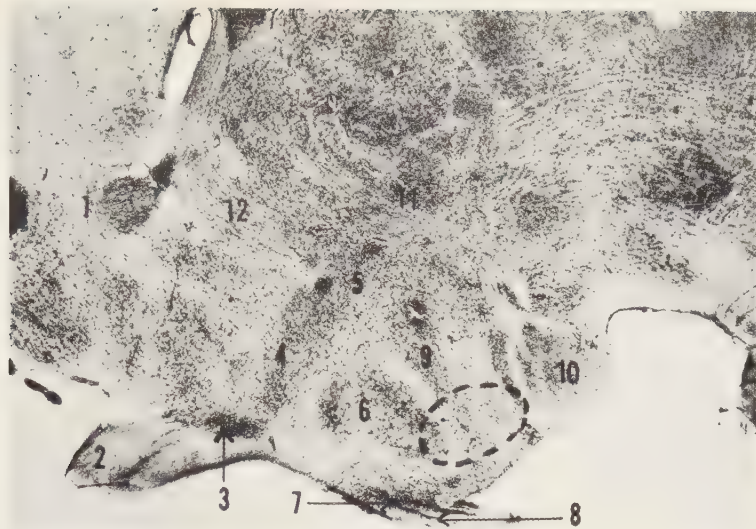


FIGURE 14

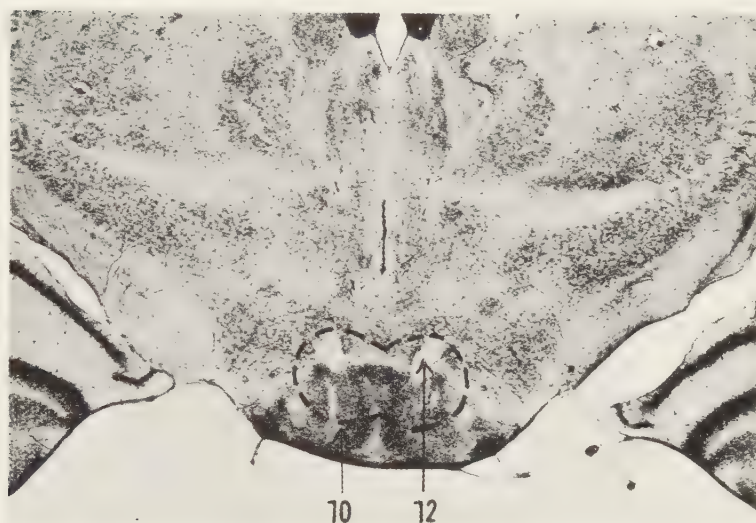


FIGURE 15

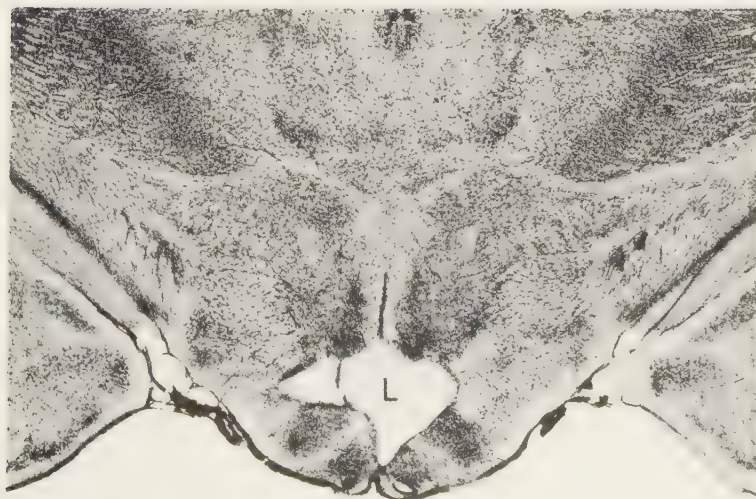


Planche VI

FIGURE 16.—Ovaire d'un animal en oestrus permanent, après lésion de la région préoptique. Noter la taille des follicules (comparer notamment avec l'ovaire témoin normal de la fig. 30). Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 17.— Ovaire d'un animal porteur de lésions ventromédianes. Les corps jaunes sont absents, mais les follicules sont moins développés que sur la figure 16. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 18.—Ovaire d'un animal porteur de lésions du noyau arqué. Quelques traces de vieux corps jaunes régressés sont visibles, et le développement folliculaire est inhibé. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 19.— Ovaire d'un animal porteur de lésions prémammillaires. Les follicules ovariens sont fortement régressés. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 16

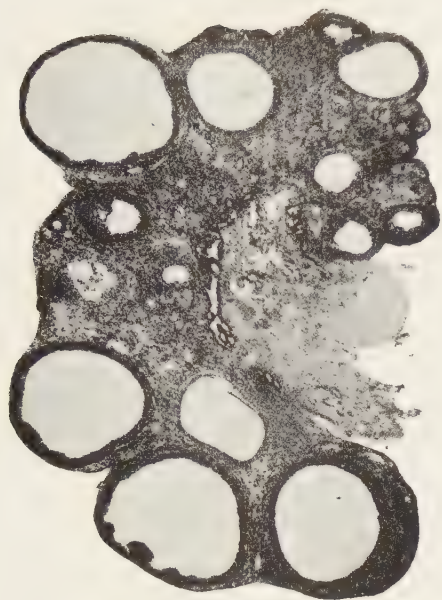


FIGURE 17



FIGURE 18



FIGURE 19



Plaque VII

FIGURE 20.-Tissu interstitiel ovarien d'un sujet porteur de lésions préoptiques. Noter le développement satisfaisant des cellules, Hémalum-éosine, x 325

FIGURE 21.-Tissu interstitiel ovarien d'un sujet porteur de lésions ventromédianes. Noter l'abondance des cellules en "rayons de roue" (↑) qui témoignent d'une carence du conditionnement hormonal de l'ovaire, Hémalum-éosine, x 325

*FIGURE 22.*Hypophyse d'un animal porteur de lésions préoptiques. Les cellules β (FSH) (↑) sont abondantes et bien granulées, Bleu Alcian-PAS, x 1300

FIGURE 23.-Hypophyse d'un animal porteur de lésions prémamillaires. Les cellules β ont des noyaux pycnotiques (↑); elles sont peu nombreuses et ne présentent pas les granulations visibles sur la fig. 22, Bleu Alcian-PAS, x 1300

FIGURE 20

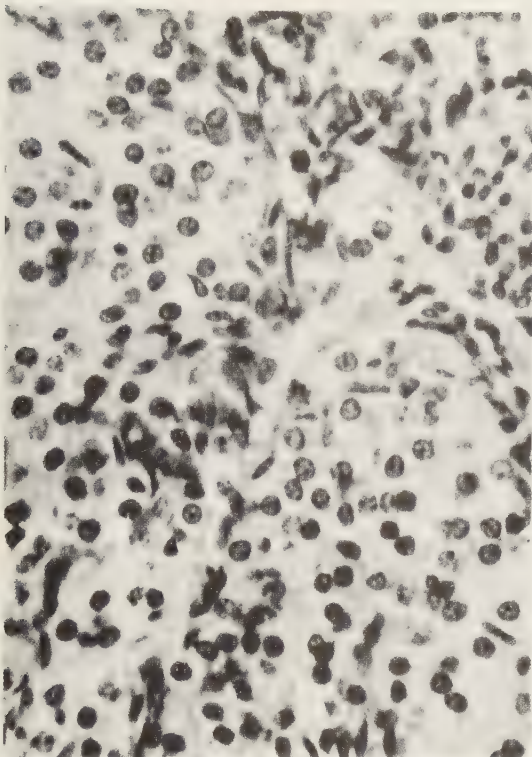


FIGURE 21

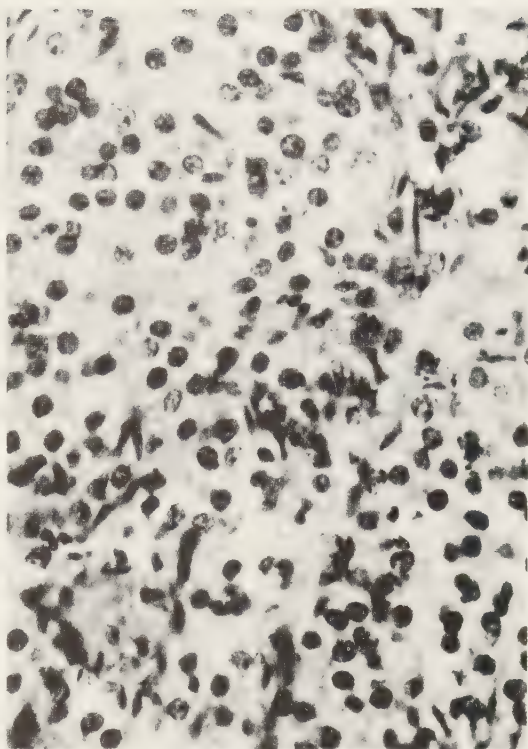


FIGURE 22

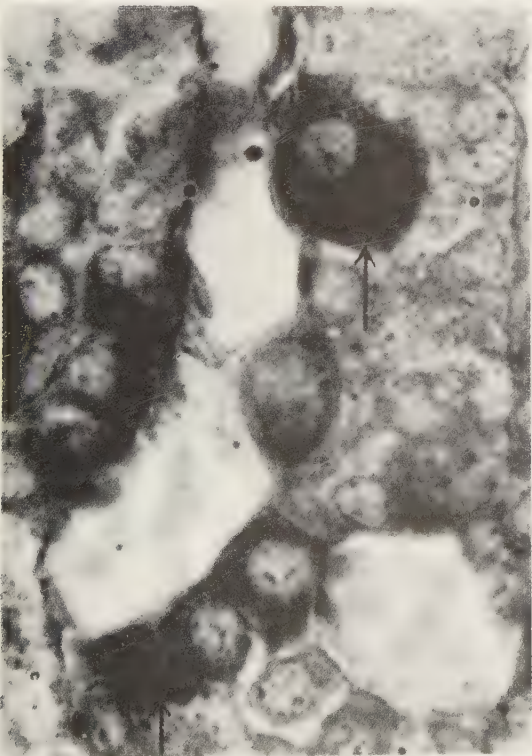


FIGURE 23

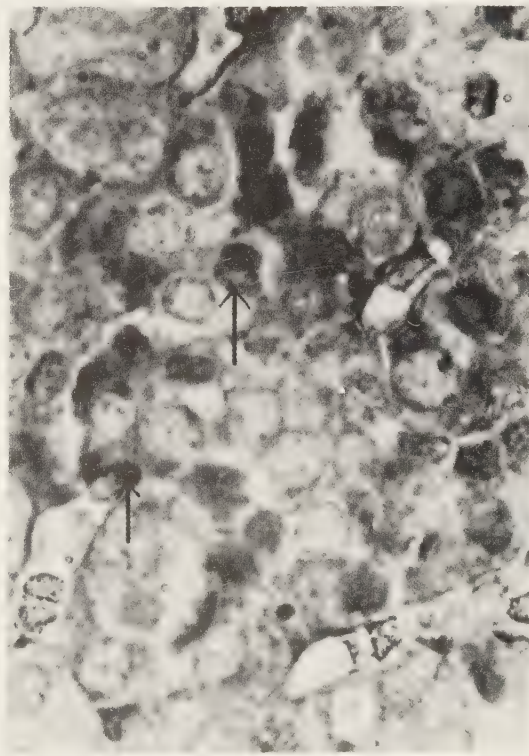


Planche VIII

Figure 24. Utérus d'un sujet porteur de lésions préoptiques. Noter la hauteur de l'endomètre et la prolifération de la couche basale, qui témoignent d'une activation oestrogénique. Hémalun-éosine, x 130

FIGURE 25. Utérus d'un sujet porteur de lésions prémamillaires. L'épithélium, moins développé que sur la figure 24, n'a pas subi de stimulation oestrogénique. Hémalun-éosine, x 130

FIGURE 24

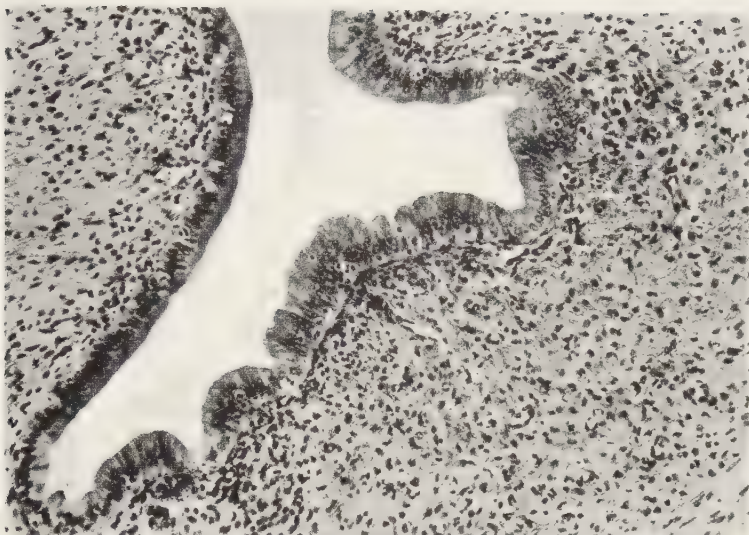


FIGURE 25

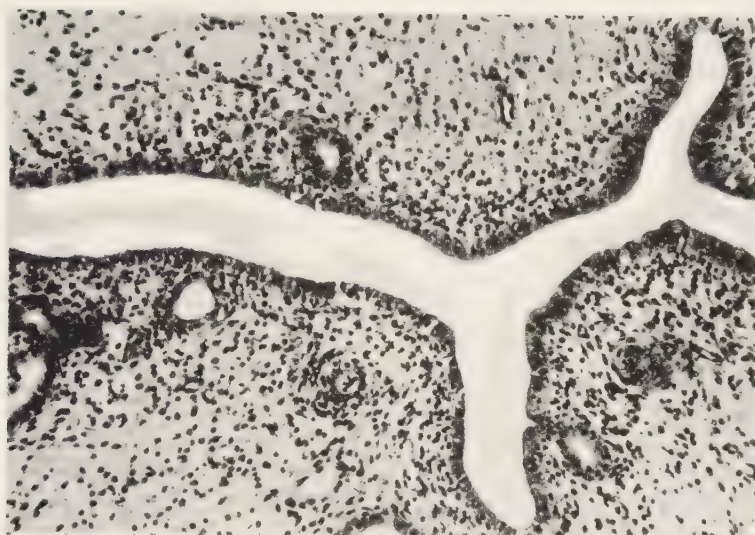


Planche IX

FIGURE 27.- Diagramme des points hypothalamiques dont la stimulation électrique retentit sur l'ovaire. ○ , stimulation n'entraînant aucune hypertrophie ovarienne. Δ , stimulation entraînant une hypertrophie ovarienne de 10 à 30 pour cent; ▲ , points entraînant une hypertrophie supérieure à 30 pour cent.

FIGURE 26.- Ovaire témoin d'un animal prétraité par la testostérone. Hémalum-éosine, x 20

FIGURE 28.- Ovaire droit du même animal après stimulation de la région pré-mammillaire. Noter l'augmentation de la taille des follicules. Hémalum-éosine, x 20

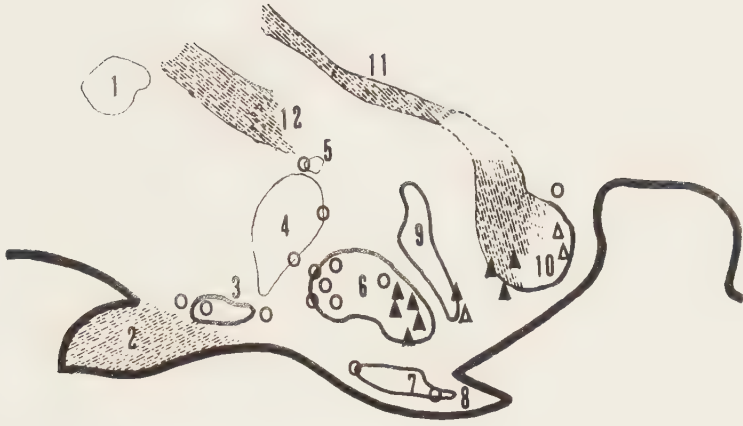


FIGURE 27



FIGURE 26



FIGURE 28

Planche X

FIGURE 30. Ovaire témoin(gauche) d'un animal normal, prélevé juste avant stimulation répétée chronique. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 31. Ovaire droit du même animal après 8 séances quotidiennes de stimulation électrique de la région pré-mammillaire. Noter la disparition des corps jaunes et le développement des follicules, qui rappellent ceux d'animaux en oestrus permanent par lésion préoptique (figure 16). Hémalun-éosine, x 20



FIGURE 30

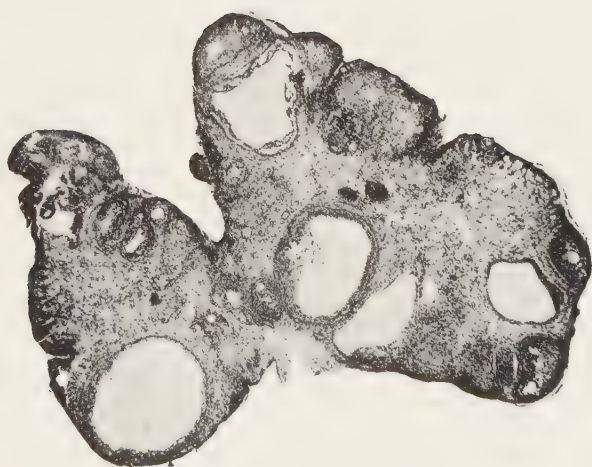


FIGURE 31

Planche XI

FIGURE 32.- Ovocyte inclus dans un corps jaune formé par injection de 2,5 μ g de LH à un sujet en oestrus permanent par lésion préoptique. Hémalun-éosine, $\times$ 130

FIGURE 33.- Méroxanthosome formé par injection de 2,5 μ g de LH à un sujet en oestrus permanent par lésion préoptique. Hémalun-éosine, $\times$ 130

FIGURE 34.- Déciduome traumatique obtenu chez un animal porteur de lésions ventromédianes, après ovulation sous l'effet de l'injection de 2,5 μ g de LH. Hémalun-éosine, $\times$ 20

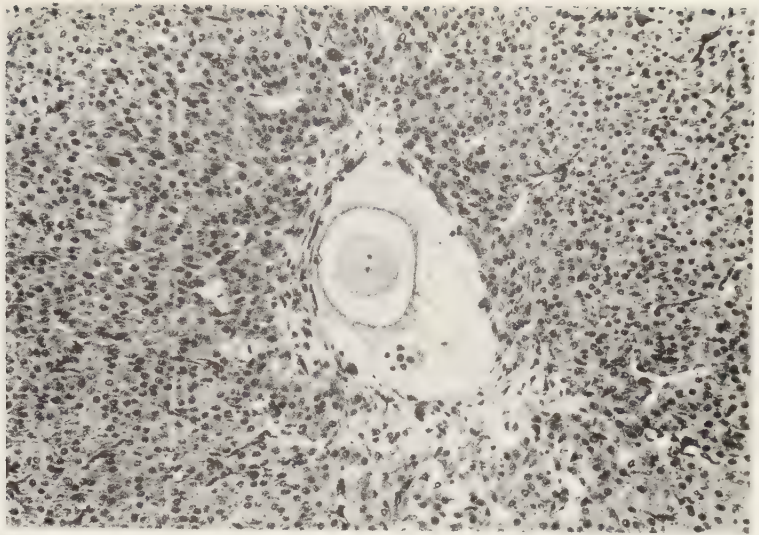


FIGURE 32

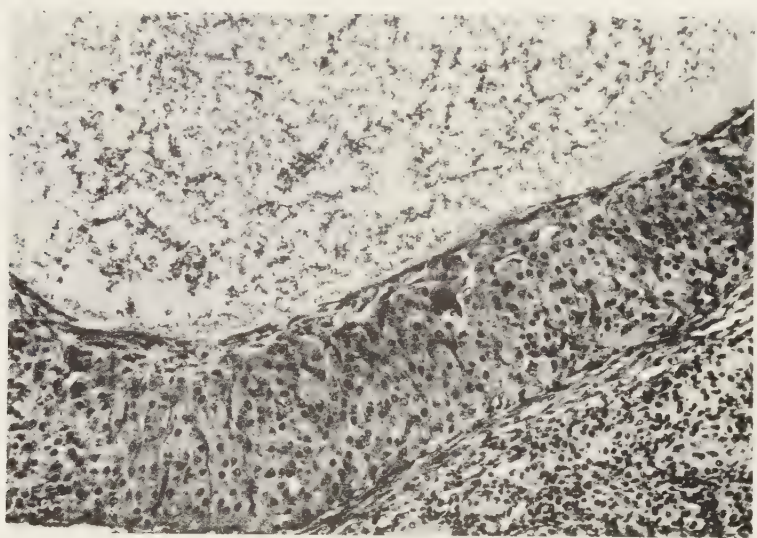


FIGURE 33



FIGURE 34

Planche XII

FIGURE 35. Lésion hypothalamique antérieure peu étendue affectant la région préoptique basale et le noyau suprachiasmatique. 2. chiasma optique; 13, noyau supraoptique; L. lésion, Thionine, x 13

FIGURE 36. Lésion hypothalamique antérieure étendue affectant la région préoptique et s'étendant, vers le haut, jusqu'au noyau paraventriculaire et vers l'arrière, jusqu'à l'extrémité antérieure du noyau ventromédian à travers l'aire supraoptique. 2. chiasma optique; 5. noyau paraventriculaire; 13. noyau supraoptique; L. lésion, Thionine x 13

FIGURE 37. Lésion hypothalamique postérieure affectant la région prémamillaire. 9. noyau prémamillaire; L. lésion Thionine, x 13

FIGURE 35

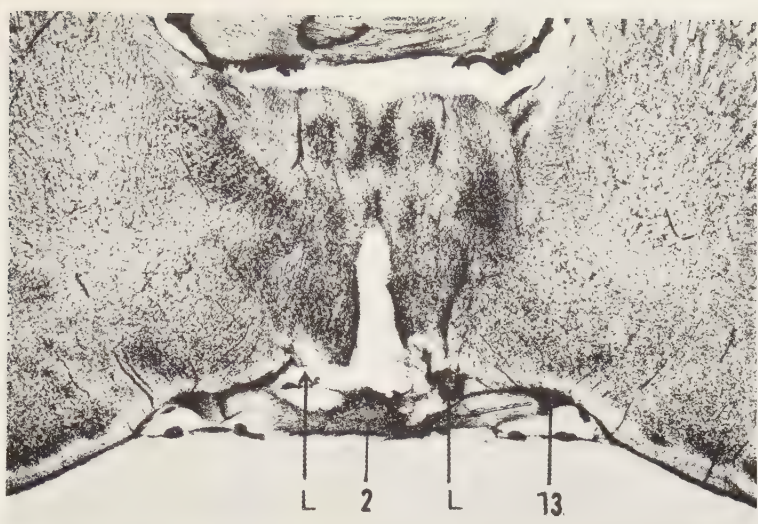


FIGURE 36

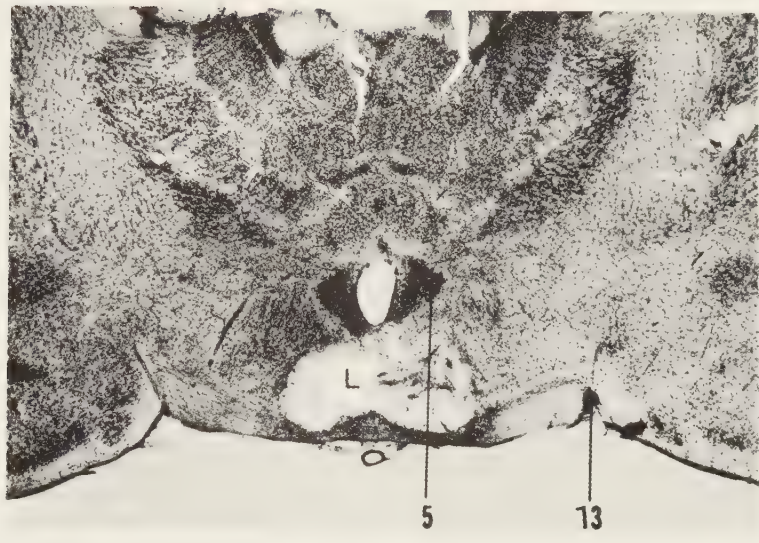


FIGURE 37



Planche XIII

FIGURE 38.— Ovaire gauche d'un animal porteur de lésions préoptiques étendues. Noter la taille des follicules et l'absence de corps jaunes. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 39.— Ovaire droit du même animal 14 jours après réalisation d'une seconde lésion hypothalamique dans la région prémammillaire. Noter la régression folliculaire. Hémalun éosine, x 20

FIGURE 40.— Ovaire gauche d'un animal porteur de lésions préoptiques peu étendues. Noter l'absence de corps jaunes. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 41.— Ovaire droit du même animal, 14 jours après réalisation d'une seconde lésion hypothalamique dans la région prémammillaire. Noter l'abondance de corps jaunes. Hémalun-éosine, x 20

FIGURE 38

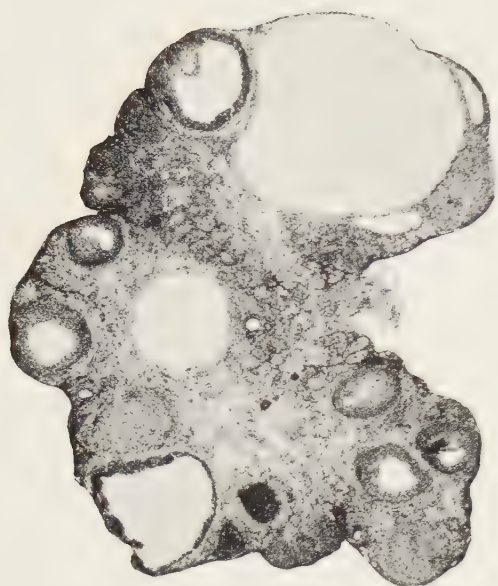


FIGURE 39

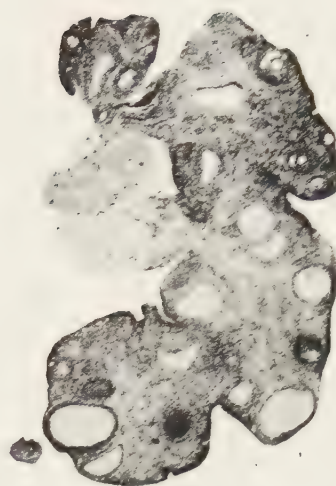


FIGURE 40

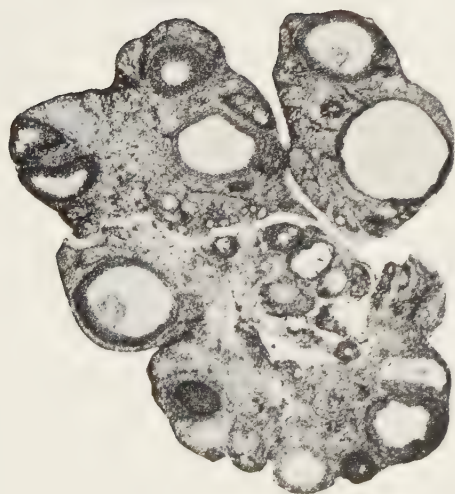


FIGURE 41

